

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



## TESIS DOCTORAL

**Aneurismas de aorta ascendente y válvula aórtica: comparación de la histología de la aorta descendente en pacientes con válvula aórtica bicúspide y pacientes con válvula aórtica tricúspide**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María Victoria Cañadas Godoy**

Directores

Isidre Vilacosta  
Carlos Macaya Miguel

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

---

## **ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE Y VÁLVULA AÓRTICA:**

*COMPARACIÓN DE LA HISTOLOGÍA DE LA AORTA ASCENDENTE  
EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PACIENTES  
CON VÁLVULA AÓRTICA TRICÚSPIDE*

**M<sup>a</sup> Victoria Cañadas Godoy**

**Madrid, 2014**





## **ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE Y VÁLVULA AÓRTICA:**

*COMPARACIÓN DE LA HISTOLOGÍA DE LA AORTA ASCENDENTE EN  
PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PACIENTES CON VÁLVULA  
AÓRTICA TRICÚSPIDE*

**María Victoria Cañadas Godoy**

### **DIRECTORES:**

**DR. ISIDRE VILACOSTA**

**DR. CARLOS MACAYA MIGUEL**



**A mi abuela Concha**



## INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

**D. ISIDRE VILACOSTA**, Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos y Profesor Asociado de la Universidad Complutense de Madrid y **D. CARLOS MACAYA MIGUEL**, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico San Carlos y Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid,

### CERTIFICAN:

Que Doña M<sup>a</sup> Victoria Cañadas Godoy, licenciada en Medicina, ha realizado bajo su dirección y supervisión la Tesis titulada *“ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE Y VÁLVULA AÓRTICA: COMPARACIÓN DE LA HISTOLOGÍA DE LA AORTA ASCENDENTE EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA TRICÚSPIDE”* y que dicho trabajo reúne las condiciones de rigor y originalidad científica necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación en Madrid, a 20 de Octubre de 2014.



**ISIDRE VILACOSTA**  
DNI 78067975-H



**CARLOS MACAYA MIGUEL**  
DNI 41093737-M





---

## AGRADECIMIENTOS

*Tras muchos años de esfuerzo y superar algunos imprevistos, este trabajo ha quedado finalmente concluido. No hubiera sido posible sin el apoyo de muchas personas que de un modo u otro han contribuido a mi formación o han participado más o menos activamente para que esta tesis llegue a buen puerto. Por ello, no puedo comenzar sin expresar mi más sincero agradecimiento a todas ellas. Aunque son muchos los merecedores de estas palabras iniciales de gratitud, me gustaría destacar a los siguientes:*

*Al **Dr. Isidre Vilacosta**, director de esta tesis y una de las personas que más admiro. Por haber tenido en este proyecto tanta ilusión como yo misma y sobre todo, por su espíritu crítico y su minuciosidad. Gracias a su dedicación y amistad puedo decir sin miedo a equivocarme que en esta tesis no falta ni sobra una coma. A él le debo gran parte de lo aprendido en mis años de residencia y, muy especialmente, mi formación en investigación.*

*Al **Dr. Carlos Macaya**, codirector de esta tesis, por la confianza depositada en mí y por hacer posible la investigación clínica en nuestro Servicio.*

*A la **Dra. Paloma Aragoncillo (D.E.P)**, en homenaje a su dedicación a la medicina y, en especial, a la cardiología. En recuerdo a sus sabios consejos y en profundo agradecimiento a su paciencia y su orientación en los aspectos histológicos de esta tesis.*

*A la **Dra. Cristina Fernández**, por su ayuda con la estadística y la redacción, pero también por el apoyo en los momentos de flaqueza.*

*Al **Dr. Enrique Rodríguez** y a todo el equipo de **cirugía cardíaca**, sin cuya colaboración este proyecto no hubiera sido posible.*

*A todos los miembros de la Unidad de Imagen y, en especial al equipo de tórax (**Dr. Ferreirós, Dra. Bustos y Dra. Cabeza**). Las técnicas de imagen tienen un papel fundamental en la atención al paciente con patología aórtica y sin su ayuda este trabajo tampoco habría sido posible.*

*A **Jose**, por su eterna paciencia, por pensar siempre en mis necesidades antes que en las suyas y por los muchos minutos (o días) que la aorta le ha robado. A los peques (Gonzalo y la recién llegada Victoria), porque este trabajo también representa menos minutos de juego.*

*A mis **padres**, a quienes considero coautores de esta tesis, por anteponer nuestra formación a todo lo demás. Por los “viajes” y “comodidades” a los que han renunciado para*

*ofrecernos las mejores oportunidades. Porque me han acompañado siempre en el camino y me han enseñado el valor del esfuerzo y del trabajo bien hecho. Porque han sabido encontrar el perfecto equilibrio entre el desarrollo profesional y la dedicación a la familia. En definitiva, porque mis éxitos son sus éxitos.*

## **ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE Y VÁLVULA AÓRTICA:**

*COMPARACIÓN DE LA HISTOLOGÍA DE LA AORTA ASCENDENTE EN  
PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PACIENTES CON VÁLVULA  
AÓRTICA TRICÚSPIDE*



---

## ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

AATS	American Association of Thoracic Surgeons
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ARA II	antagonistas del receptor de la angiotensina II
AVA	área valvular aórtica
CML	células musculares lisas
DE	desviación estándar
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgeons
ETE	ecocardiograma transesofágico
ETT	ecocardiograma transtorácico
ESC	European Society of Cardiology
FRCV	factores de riesgo cardiovascular
HR	hazard ratio
HTA	hipertensión arterial
IC 95%	intervalo de confianza al 95%
IECAS	inhibidores del enzima conversor de la angiotensina
MMP	metaloproteasas
OR	odds ratio
RM	resonancia magnética
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
STS	Society of Thoracic Surgeons
TC	tomografía computerizada
TIMP	inhibidores tisulares de las metaloproteasas
VAB	válvula aórtica bicúspide
VAT	válvula aórtica tricúspide



# ÍNDICE

<b>I. RESUMEN</b>	<b>18</b>
<b>II. SUMMARY</b>	<b>32</b>
<b>III. INTRODUCCIÓN</b>	<b>44</b>
ANATOMÍA DE LA AORTA	44
HISTOLOGÍA NORMAL DE LA PARED AÓRTICA	45
FISIOLOGÍA DE LA PARED AÓRTICA	49
CAMBIOS HISTOLÓGICOS ASOCIADOS A LA EDAD	51
CAMBIOS EN LA CAPA ÍNTIMA	52
CAMBIOS EN LA CAPA MEDIA	56
ANEURISMAS DE AORTA: GENERALIDADES	59
ANEURISMAS DE AORTA TORÁCICA	63
ETIOLOGÍA DE LOS ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE	66
CONCEPTO Y ANATOMÍA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	67
ETIOPATOGENIA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	70
GENÉTICA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	72
EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	75
VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y ANOMALÍAS ASOCIADAS	78
VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y DISFUNCIÓN VALVULAR	79
VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y ENDOCARDITIS INFECCIOSA	81
VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PATOLOGÍA AÓRTICA	82
RIESGO DE DILATACIÓN Y DE DISECCIÓN AÓRTICA	82
MECANISMOS MOLECULARES DE LA DILATACIÓN AÓRTICA EN LOS PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE. HISTOPATOLOGÍA	88
DIAGNÓSTICO DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	95
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	101
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE	103
TRATAMIENTO MÉDICO	103
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	104
RECOMENDACIONES SOBRE LA PRÁCTICA DEPORTIVA Y EL ESTILO DE VIDA	110
<b>IV. HIPÓTESIS</b>	<b>112</b>
<b>V. OBJETIVOS</b>	<b>113</b>
PRINCIPALES	113



SECUNDARIOS.....	113
<b>VI. MÉTODOS.....</b>	<b>114</b>
PACIENTES.....	114
DETERMINACIÓN DE LA MORFOLOGÍA VALVULAR .....	114
DETERMINACIÓN DE LOS DIÁMETROS AÓRTICOS .....	115
DETERMINACIÓN DE LOS DIÁMETROS Y LA DILATACIÓN AÓRTICA POR ECOCARDIOGRAFÍA .....	115
DETERMINACIÓN DE LOS DIÁMETROS Y LA DILATACIÓN AÓRTICA POR TOMOGRAFÍA	
COMPUTERIZADA.....	116
DETERMINACIÓN DEL PATRÓN DE DILATACIÓN AÓRTICA.....	118
ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VALVULAR .....	118
OTRAS VARIABLES Y DEFINICIONES .....	120
ENFERMEDAD CORONARIA.....	120
DIABETES MELLITUS .....	120
HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	120
INSUFICIENCIA RENAL.....	121
INDICACIÓN QUIRÚRGICA.....	121
ESTUDIO HISTOLÓGICO .....	121
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	124
<b>VII. RESULTADOS .....</b>	<b>126</b>
GRUPO DE ESTUDIO .....	126
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS.....	126
COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN FUNCIÓN DEL TIPO VALVULAR .....	126
ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA PARED AÓRTICA .....	129
GROSOR DE LA CAPA MEDIA.....	130
ESTUDIO DEL PATRÓN DE VASCULARIZACIÓN DE LA PARED AÓRTICA.....	133
ESTUDIO DE LOS CAMBIOS DEGENERATIVOS DE LA CAPA MEDIA .....	140
<b>VIII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>152</b>
GRUPO DE ESTUDIO .....	152
ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA PARED AÓRTICA .....	156
GROSOR DE LA CAPA MEDIA.....	156
ESTUDIO DEL PATRÓN DE VASCULARIZACIÓN DE LA PARED AÓRTICA.....	159
ESTUDIO DE LOS CAMBIOS DEGENERATIVOS DE LA CAPA MEDIA .....	162
<b>IX. LIMITACIONES .....</b>	<b>171</b>
<b>X. CONCLUSIONES .....</b>	<b>173</b>
A LOS OBJETIVOS PRINCIPALES .....	173
A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	173
<b>XI. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>175</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>191</b>



# I. RESUMEN

---

## INTRODUCCIÓN

El término **aneurisma** hace referencia a una dilatación patológica e irreversible de la aorta, de extensión longitudinal variable y que puede estar presente en uno o más segmentos vasculares. El criterio diagnóstico más extendido establece que existe un aneurisma cuando el diámetro aórtico supera en un 50% el diámetro normal para el segmento considerado, según la edad y la superficie corporal del paciente. Aunque la mayor parte de los aneurismas son asintomáticos y se detectan de forma incidental en pruebas de imagen, su importancia radica en el riesgo de rotura aórtica o disección que comportan y que viene determinado en gran medida por el diámetro máximo. Ambas complicaciones tienen una elevada morbimortalidad y pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad aórtica.

Los datos epidemiológicos disponibles acerca de la incidencia y prevalencia de los aneurismas aórticos son escasos e inexactos. Mientras que en EEUU constituyen la 13ª causa de muerte, en nuestro país no se dispone de estadísticas precisas. En cualquier caso, la incidencia parece haber aumentado en las últimas décadas. Este dato se ha relacionado con la mayor disponibilidad y exactitud diagnóstica de las pruebas de imagen, pero es posible que refleje un aumento real en la incidencia y que esta tendencia se mantenga en el futuro debido al envejecimiento de la población.

Los aneurismas aórticos se clasifican en función de su localización. La incidencia de los **aneurismas de aorta torácica** se estima en torno a 6 casos por 100.000 habitantes /año, se presentan habitualmente a partir de la 6ª-7ª década de la vida y son de 2 a 4 veces más frecuentes en los varones. A diferencia de los aneurismas de la aorta abdominal (más frecuentes y en su mayoría ateroscleróticos), los aneurismas de la aorta torácica presentan una etiología mucho más variada y que es diferente en los distintos segmentos. La localización más frecuente es la aorta ascendente (60%), seguida de la aorta torácica descendente. La mayoría de los **aneurismas de aorta ascendente** se relacionan con el desarrollo progresivo de cambios degenerativos en la

capa media y en general se acepta que la arteriosclerosis y los FRCV clásicos juegan un papel causal poco importante. Desde el punto de vista práctico resulta útil clasificarlos, según tengan o no una incidencia familiar, en *aneurismas familiares* y *aneurismas esporádicos*. Además, los aneurismas familiares pueden aparecer de forma aislada (*aneurismas familiares no sindrómicos*) o acompañados de otras manifestaciones fenotípicas (*aneurismas familiares sindrómicos*). La mayoría de los aneurismas familiares sindrómicos aparecen en el seno de enfermedades del tejido conectivo (ej. Síndrome de Marfan). Dentro de los aneurismas familiares no sindrómicos destacan los que aparecen en pacientes portadores de una válvula aórtica bicúspide (VAB).

La **VAB** es la cardiopatía congénita más frecuente, con una prevalencia en la población general en torno al 0,5-2%. A diferencia de una válvula aórtica normal, que consta de tres velos, la VAB está constituida por dos velos de tamaño desigual. De forma que el velo de mayor tamaño, donde a menudo se observa un rafe, es el resultado de la fusión de dos de los velos embrionarios. Se han descrito varios patrones morfológicos de VAB en función de la anatomía valvular y de la orientación espacial de los velos y comisuras.

Existe acuerdo en que la VAB es el resultado de una alteración en el proceso de valvulogénesis y, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos implicados, los estudios más recientes relacionan la VAB con anomalías de base genética en los procesos de migración y señalización celular. En consonancia con esta hipótesis está el hecho de que a menudo la VAB muestra agregación familiar (con un patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable) o aparece acompañada de otras malformaciones (especialmente, la coartación de aorta). Sin embargo, todavía existen importantes lagunas en cuanto al conocimiento de las bases genéticas de esta anomalía. Los estudios de ligamiento han identificado varios loci relacionados con la transmisión familiar de la VAB (5q, 13q, 15q y 18q). Por otro lado, los trabajos con modelos animales han puesto de manifiesto anomalías en distintas vías de señalización y han permitido identificar algunos genes candidatos (NOTCH-1, eNOS o GATA5). Sin embargo, las mutaciones en estos genes explican un porcentaje muy pequeño de los casos estudiados. Hasta el momento las mutaciones

en NOTCH-1 se han identificado en un número reducido de familias con VAB que presentaban calcificación valvular importante. Por el contrario, las mutaciones en GATA5 se han identificado en familias con alta prevalencia de dilatación aórtica.

Además de por su frecuencia, la VAB es una entidad clínicamente importante por la posibilidad de desarrollar complicaciones valvulares (estenosis o insuficiencia aórtica), dilatación aórtica o endocarditis infecciosa. Los datos de las series clásicas, en su mayoría procedentes de autopsias, podrían estar sobreestimando los riesgos del paciente portador de una VAB. En el año 2008 se publicaron dos series prospectivas que probablemente reflejan de forma más fiable la historia natural actual de los pacientes portadores de una VAB. Ambas incluyen pacientes diagnosticados mediante ecocardiografía y que se encontraban asintomáticos en el momento de la inclusión. Estos estudios han puesto de manifiesto que la supervivencia global no difiere de forma significativa de la observada en la población general y que a lo largo del seguimiento, la disección aórtica y la endocarditis son dos complicaciones muy infrecuentes (con cifras de incidencia de 0,1%/paciente-año y 0,3%/paciente-año, respectivamente). Sin embargo, una proporción importante de pacientes portadores de una VAB requerirán cirugía en algún momento de su vida, generalmente por disfunción valvular y, especialmente, por estenosis aórtica. Se estima que la VAB está detrás de un 50% de las estenosis valvulares graves que requieren cirugía en la actualidad.

Las cifras de prevalencia de dilatación aórtica referidas en la literatura son muy variables y oscilan entre el 20 y el 84%, dependiendo de la población incluida en los estudios, del método diagnóstico y de los niveles de corte utilizados. La edad y la existencia de disfunción valvular (especialmente, la insuficiencia), se han relacionado con una mayor incidencia de dilatación aórtica. Además, la velocidad de progresión de la dilatación es mayor en los pacientes portadores de una VAB, que en los aneurismas de etiología degenerativa que aparecen en los pacientes con válvula aórtica tricúspide (VAT). Más recientemente, se han descrito distintos patrones de dilatación poniendo de manifiesto una vez más la gran heterogeneidad clínica de esta entidad. El patrón más frecuente es el que se caracteriza por la dilatación de la porción tubular con

diámetros relativamente conservados a nivel de la raíz. A pesar de su frecuencia, todavía no se conocen con precisión los mecanismos que conducen a esta complicación y se han propuesto dos teorías contrapuestas. De un lado, la *teoría hemodinámica*, que defiende que la dilatación es secundaria a un aumento del estrés parietal derivado de un flujo turbulento y asimétrico a través de una válvula anormal. Por otro lado, la *teoría genética*, que considera que existe una debilidad estructural congénita en la pared aórtica fruto de anomalías estructurales y/o funcionales. En el seno de esta segunda teoría se ha acuñado el término de *aortopatía bicúspide*, para hacer referencia al espectro de anomalías descritas. Algunos argumentos a favor de la existencia de una aortopatía congénita son el hecho de que la dilatación puede aparecer en válvulas sin disfunción significativa, que los diámetros aórticos en los pacientes con VAB son mayores a los observados en los controles desde edades muy tempranas o que la dilatación puede desarrollarse una vez realizada una sustitución valvular (cuando presumiblemente se ha normalizado el patrón de flujo a través de la válvula). Son muchos los trabajos que han intentado precisar o definir las características de la denominada aortopatía bicúspide y que han analizado en muestras de pared aórtica aspectos como la naturaleza y gravedad de los cambios degenerativos, la existencia de apoptosis o inflamación, la composición de la matriz extracelular o el patrón de expresión de las metaloproteasas y sus inhibidores. Aunque algunos de ellos han encontrado diferencias interesantes entre los aneurismas asociados a la VAB y los observados en pacientes con VAT, aún estamos lejos de conocer sus características, los mecanismos que la determinan y, en consecuencia, de poder identificar qué pacientes desarrollarán dilatación o sufrirán algunas de las complicaciones asociadas a la misma como la disección o rotura aórtica. A pesar de ello, la existencia de esta debilidad estructural se ha utilizado para recomendar la cirugía aórtica profiláctica de forma más precoz en esta población, ya que constituye la única medida eficaz para prevenir ambas complicaciones.

La hipótesis de este trabajo es que debido a la existencia de esta aortopatía bicúspide, los aneurismas que se desarrollan en el seno de una VAB deberían presentar características histológicas distintivas respecto a los que aparecen en los pacientes portadores de una VAT.

## OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

### *PRINCIPALES:*

1. Determinar si existe relación entre la morfología valvular (bicúspide o tricúspide) y el grosor de la capa media en los pacientes con aneurismas de aorta ascendente.
2. Estudiar si existen diferencias en cuanto al patrón de vascularización de la pared aórtica en relación a la morfología valvular.
3. Establecer si existe asociación entre la morfología valvular y los siguientes cambios degenerativos de la capa media: fibrosis, necrosis quística (o degeneración mucoide), calcificación y fragmentación de las fibras elásticas.

### *SECUNDARIOS:*

4. Identificar otras variables clínicas que afecten al grosor de la capa media y construir un modelo predictivo ajustado por las variables más relevantes.
5. Identificar otros predictores del nivel de penetración de los *vasa vasorum* en la capa media aórtica y ajustar un modelo predictivo.
6. Analizar la influencia de otras variables clínicas en los cambios degenerativos observados en la capa media.

## MÉTODOS

Se incluyeron de forma prospectiva todos aquellos pacientes sometidos a cirugía electiva sobre la aorta ascendente en los años 2005-2007. Los pacientes con enfermedades hereditarias del tejido conectivo, patología valvular reumática, con cromosomopatías o con antecedentes de cirugía aórtica fueron excluidos. Todas las variables demográficas y clínicas de interés fueron recogidas de forma prospectiva durante el ingreso. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de la morfología de la válvula aórtica (bicúspide o tricúspide).

El diagnóstico de la **morfología valvular** se llevó a cabo mediante estudio ecocardiográfico (ETT o ETE) previo a la intervención quirúrgica y/o mediante exploración visual directa durante la misma. En el estudio ecocardiográfico se

consideraron bicúspides todas aquellas válvulas con dos comisuras y una apertura característica en boca de pez en el plano paraesternal eje corto, con independencia de la presencia o no de rafe valvular y de la disposición de las comisuras. Los pacientes fueron divididos en dos grupos en función de la morfología valvular.

Los **diámetros aórticos** fueron medidos antes de la cirugía mediante ETT, TC o RM, siguiendo las recomendaciones publicadas al respecto. Por cualquiera de las técnicas utilizadas se consideró que existía *dilatación o ectasia* cuando el diámetro observado en cualquiera de los segmentos analizados era superior al intervalo dado por el diámetro normal predicho + 2 SD. Se definió *aneurisma* como aquella dilatación que superaba en 1.5 veces el diámetro normal predicho. Además, se determinó el patrón de dilatación aórtica de acuerdo a la localización del diámetro máximo (raíz aórtica o aorta ascendente).

La **función valvular** fue analizada mediante ETT siguiendo las recomendaciones recogidas en las principales guías de práctica clínica. La gravedad de la estenosis aórtica se definió en función del gradiente medio, la velocidad máxima y el área valvular aórtica. La cuantificación de la insuficiencia aórtica se llevó a cabo mediante la medición de la anchura de la vena contracta, el tiempo de hemipresión, la valoración de las características del flujo en aorta torácica descendente o por métodos cuantitativos cuando fue posible. Para analizar la influencia de los factores hemodinámicos, los pacientes fueron divididos en cuatro categorías de acuerdo a la valoración de la función valvular (normofuncionante, estenosis, insuficiencia y doble lesión valvular).

El **estudio histológico** se llevó a cabo a partir de muestras de aorta ascendente, siempre de segmentos con dilatación, obtenidas durante la intervención. Los cortes fueron procesados para microscopía óptica y teñidos con hematoxilina-eosina, orceína y tricrómico de Masson. Fueron analizados por un patólogo especializado en patología cardiovascular que desconocía la morfología valvular. Para cada una de las muestras se determinó el grosor total de capa media en micras. Además, se estudió el *patrón de vascularización* de dicha capa, determinando la profundidad de penetración de los vasa vasorum en su espesor. Para ello, se determinó en micras la distancia de penetración desde la lámina elástica externa. Dicho valor fue además corregido por el



grosor total de la capa media, calculando el cociente de la capa media. Por último, se estudiaron los siguientes cambios degenerativos en la capa media: fibrosis, necrosis quística o degeneración mucoide, calcificación y fragmentación de las fibras elásticas. Para todas ellas, se utilizó una escala semicuantitativa con cuatro categorías, en la que la categoría 0 indica ausencia del rasgo analizado y el resto, grados progresivamente mayores de alteración histológica.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje de observaciones y las variables cuantitativas continuas como media y DE. Para comparar las variables categóricas se usó la *prueba de Chi-cuadrado* o la *prueba exacta de Fisher* cuando no se cumplieron los criterios necesarios para la aplicación de la primera. Las variables cuantitativas continuas se analizaron mediante el *test de la t de Student* o *ANOVA* según el número de categorías. Para el análisis de las variables ordinales se usaron pruebas no paramétricas. Los mismos tests se utilizaron para explorar aquellas variables que mostraban una asociación estadística con las distintas variables histológicas estudiadas. Para profundizar en el estudio de la influencia de las distintas variables clínicas en los hallazgos histológicos se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple o de regresión logística por pasos hacia atrás en función del carácter de la variable dependiente, en el que se incluyeron además de la morfología valvular, todas aquellas variables que en el análisis univariado presentaban una  $p < 0,20$ . Se estableció el nivel de significación estadística en  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### GRUPO DE ESTUDIO

Durante el periodo de estudio fueron intervenidos un total de 134 pacientes (75% varones, edad media 63 años), de los cuáles un 40% (54 pacientes) eran portadores de una VAB. Las características de los pacientes incluidos se resumen en la **tabla R1**. Los pacientes con VAB eran significativamente más jóvenes y, aunque en ambos grupos predominaron los varones, la relación varón/mujer fue superior en este grupo. Los diámetros en el momento de la intervención fueron significativamente mayores entre los portadores de VAT (56 mm frente a 52,7 mm,  $p=0,004$ ), pero no

hubo diferencias significativas en cuanto al patrón de dilatación aórtica. En los pacientes con VAT predominó la insuficiencia (64%) y en los pacientes con VAB la estenosis aórtica (41%).

#### R1. Características Clínicas de los Pacientes Incluidos en el Estudio

<b>VARIABLE</b>	<b>TOTAL n (%)</b>	<b>VAT n (%)</b>	<b>VAB n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Nº pacientes</b>	134 (100)	80 (60)	54 (40)	---
<b>Edad (años)*</b>	63,3 (13)	68,3 (10)	55,9 (14)	<0,001
[Rango]	[23-83]	[32-83]	[23-79]	
<b>Varones</b>	100 (75)	56 (70)	44 (82)	0,134
<b>HTA</b>	83 (62)	55 (69)	28 (52)	0,048
<b>Diabetes</b>	13 (10)	10 (13)	3 (6)	0,183
<b>Dislipemia</b>	51 (38)	34 (43)	17 (32)	0,198
<b>Tabaquismo</b>	54 (40)	33 (41)	21 (39)	0,785
<b>I. renal</b>	15 (11)	12 (15)	3 (6)	0,089
<b>C. isquémica</b>	29 (22)	23 (29)	6 (11)	0,015
<b>Betabloqueantes</b>	44 (33)	27 (34)	17 (32)	0,746
<b>IECAS</b>	47 (36)	34 (47)	13 (24)	0,021
<b>ARAI</b>	16 (12)	11 (14)	5 (9)	0,417
<b>Calcioantagonistas</b>	32 (24)	23 (29)	9 (17)	0,099
<b>Indicación quirúrgica</b>				0,059
Dilatación	65 (48)	43 (54)	22 (41)	
Valvulopatía	56 (42)	33 (41)	23 (42)	
Mixta	13 (10)	4 (5)	9 (17)	
<b>Función valvular</b>				0,002
Normofuncionante	12 (9)	9 (11)	3 (5)	
Estenosis	36 (27)	14 (17)	22 (41)	
Insuficiencia	71 (53)	51 (64)	20 (37)	
Doble lesión	15 (11)	6 (8)	9 (17)	
<b>Dilatación aórtica</b>	132 (99)	80 (100)	52 (96)	0,083
<b>Aneurisma</b>	97 (72)	61 (76)	36 (67)	0,224
<b>Diámetro máximo (mm)*</b>	54,7 (9)	56,0 (10)	52,7 (7)	0,037
<b>Diámetro máximo indexado (mm/m<sup>2</sup>)*</b>	29,7 (6)	31,0 (7)	27,8 (5)	0,003
<b>Patrón de dilatación</b>				0,837
Raíz aórtica	14 (2)	8 (10)	6 (11)	
Aorta ascendente	120 (98)	72 (90)	48 (89)	

\* Los datos se expresan en media (DE)

## ESTUDIO HISTOLÓGICO

En la **tabla R2** se muestran los resultados relativos a las distintas variables histológicas analizadas.

**R2. Variables Histológicas**

<b>VARIABLE</b>	<b>VAT n (%)</b>	<b>VAB n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Grosor media (micras)*</b>	1230 (33)	1286 (28)	0,202
<b>PATRÓN DE VASCULARIZACIÓN</b>			
<b>Penetración vasa vasorum (micras)*</b>	516 (32)	356 (21)	<0,001
<b>Cociente de la media*</b>	0,43 (0,02)	0,28 (0,02)	<0,001
<b>CAMBIOS DEGENERATIVOS DE LA CAPA MEDIA</b>			
<b>Fibrosis</b>			0,018
(0)	0 (0)	0 (0)	
(+)	10 (13)	13 (25)	
(++)	45 (57)	31 (60)	
(+++)	24 (30)	8 (15)	
<b>Necrosis quística</b>			0,113
(0)	35 (44)	16 (31)	
(+)	30 (38)	23 (44)	
(++)	9 (12)	8 (15)	
(+++)	5 (6)	5 (10)	
<b>Calcificación</b>			0,359
(0)	33 (42)	17 (33)	
(+)	13 (16,5)	11 (21)	
(++)	20 (25)	13 (25)	
(+++)	13 (16,5)	11 (21)	
<b>Fragmentación de las elásticas</b>			0,140
(0)	3 (4)	7 (13)	
(+)	38 (48)	25 (48)	
(++)	31 (39)	16 (31)	
(+++)	7 (9)	4 (8)	

\* Datos expresados en media (DE)

### 1. GROSOR DE LA CAPA MEDIA

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la capa media en los dos grupos de pacientes estudiados (portadores o no de VAB). Cuando se estudió la relación de otras variables clínicas con el grosor de la capa media

se pudo comprobar que los varones y los hipertensos mostraron una tendencia a un mayor grosor. Sin embargo, ninguna de las variables antropométricas recogidas ni la edad se relacionaron con el grosor de la capa media. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grosor de la capa media en función de otras variables clínicamente relevantes como la función valvular, el tipo de lesión valvular o el patrón de dilatación aórtica. Los pacientes que recibían tratamiento con fármacos moduladores o inhibidores del SRAA tenían un grosor de la capa media significativamente mayor que los no tratados (1308,11 frente a 1203,13 micras,  $p=0,025$ ). En el modelo ajustado, las únicas variables que resultaron ser predictores independientes del grosor de la capa media fueron el sexo y el tratamiento con fármacos modulares del SRAA (**tabla R3**). Es decir, los varones y los que recibían este tratamiento presentaban grosores de la capa media mayores.

### R3. Grosor de la capa media: análisis multivariado

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLES INDEPENDIENTES	Coeficiente $\beta^*$	IC 95%	p
<b>Grosor capa media (micras)</b>	<b>Sexo</b> (varón vs mujer)	117,35	14 a 220	0,026
	<b>Moduladores del SRAA</b> (sí vs no)	111,02	20 a 201	0,016

\* Diferencia de medias ajustada. Se muestran las variables que permanecen en el modelo final.

## 2. PATRÓN DE VASCULARIZACIÓN DE LA CAPA MEDIA

En general, los pacientes con VAT presentaban una vascularización de la capa media más rica, caracterizada por un nivel de penetración de los vasa vasorum en dicha media significativamente superior. Dichas diferencias se observaron también cuando el valor se corrigió en función del grosor total de la capa media.

Además, encontramos una asociación lineal con la edad: a mayor edad, mayor nivel de penetración. De igual modo, la hipertensión, la dislipemia, los antecedentes de cardiopatía isquémica o de insuficiencia renal, el tratamiento previo con fármacos inhibidores del SRAA o la presencia de insuficiencia aórtica de grado igual o superior a moderado, se asociaron de forma significativa con una mayor profundidad de penetración de los vasa vasorum.

La edad, la dislipemia, los antecedentes de cardiopatía isquémica o de insuficiencia renal, el tratamiento con IECAS o ARAII y la insuficiencia aórtica también se asociaron a un mayor cociente de la capa media.

Al ajustar un modelo de regresión lineal múltiple para ambas variables (penetración de los vasa vasorum y cociente de la media), la morfología valvular continuó siendo un predictor independiente de ambas variables. En la **tabla R4** se presentan las variables que permanecieron en ambos modelos como predictores independientes.

**R4. Nivel de penetración de los vasa vasorum y cociente de la capa media: análisis multivariado**

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLES INDEPENDIENTES	Coefficiente $\beta^*$	IC 95%	p
<b>Penetración de los vasa vasorum (micras)</b>	<b>Morfología valvular**</b>	-96,20	-189,2 a -3,2	0,043
	<b>Moduladores del SRAA (sí vs no)</b>	107,40	19,5 a 195,3	0,017
	<b>C. isquémica (sí vs no)</b>	106,96	-10,6 a 224,5	0,074
	<b>I. renal (sí vs no)</b>	135,70	3,1 a 268,3	0,045
<b>Cociente de la capa media</b>	<b>Morfología valvular**</b>	-0,092	-0,17 a -0,01	0,028
	<b>Tabaquismo (sí vs no)</b>	-0,064	-0,14 a 0,01	0,076
	<b>Dislipemia (sí vs no)</b>	0,067	-0,01 a 0,14	0,071
	<b>C. isquémica (sí vs no)</b>	0,115	0,02 a 0,21	0,025
	<b>I. renal (sí vs no)</b>	0,119	0,01 a 0,23	0,028
	<b>Tipo lesión valvular (I vs E)</b>	0,074	-0,01 a 0,15	0,046

\* Diferencia de medias ajustada. C.isquémica: cardiopatía isquémica; I: insuficiencia; I. renal: insuficiencia renal; E: estenosis. \*\*: VAB frente a VAT.

### **3. CAMBIOS DEGENERATIVOS EN LA CAPA MEDIA**

Las variables histológicas que estudian la presencia de cambios degenerativos en la capa media fueron inicialmente analizadas como variables ordinales (**tabla R2**) y solo se encontraron diferencias significativas en cuanto al grado de fibrosis, que fue mayor en los pacientes con VAT (p=0,018). Posteriormente, las variables fueron recodificadas en forma binaria en función de la distribución de frecuencias observadas en cada una de las categorías. La proporción de pacientes con fibrosis marcada fue significativamente mayor en los pacientes con VAT (p=0,039). De igual modo, la fragmentación de las elásticas fue más frecuente entre los pacientes portadores de

una VAT ( $p= 0,042$ ). En el análisis univariado ninguna de las variables clínicas estudiadas se relacionó con el grado de fibrosis, pero encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la fragmentación de las elásticas y la talla o la dislipemia. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para ambas variables (fibrosis y fragmentación de las elásticas), por ser la únicas en las que se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes objeto del estudio. De esta manera, se pretendía determinar si la morfología valvular continuaba siendo un predictor independiente de los hallazgos descritos tras ajustar por otras variables relevantes. Si bien la VAB parecía comportarse como un factor protector en el modelo ajustado, no se alcanzó la significación estadística (**tabla R5**).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al grado de necrosis quística y a la presencia de focos de calcificación entre los dos grupos de pacientes. Además, ninguna de las variables consideradas en el estudio se asoció de forma significativa con el grado de necrosis quística. En el caso de la calcificación, únicamente observamos una asociación estadísticamente significativa con el tipo de lesión valvular, de forma que la presencia de calcio en la capa media fue más frecuente en los pacientes con estenosis valvular ( $p=0,013$ ).

#### **R5. Cambios degenerativos de la capa media: análisis multivariado**

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLES INDEPENDIENTES	OR	IC 95%	p
<b>Fibrosis de la capa media</b> (marcada)	<b>Morfología valvular*</b>	0,44	0,17 a 1,80	0,074
<b>Fragmentación de las elásticas</b> (presente)	<b>Morfología valvular*</b>	0,23	0,05 a 1,10	0,065
	<b>Talla (cm)**</b>	0,91	0,82 a 1,00	0,051
	<b>Dislipemia (sí vs no)</b>	0,11	0,02 a 0,60	0,010

Se muestran las variables que permanecen en el modelo final. \* VAB frente a VAT. \*\*Por cada incremento de 1 cm.

## CONCLUSIONES

1. El estudio histológico de los aneurismas de aorta ascendente no documentó diferencias significativas en el grosor de la capa media entre los dos grupos de pacientes estudiados.
2. Los pacientes portadores de una VAT presentaron una vascularización de la pared aórtica más rica, caracterizada por un mayor nivel de penetración de los vasa vasorum en el espesor de la capa media.
3. Los pacientes con VAT, en comparación con los pacientes portadores de una VAB, presentaban mayor grado de fibrosis y mostraban con mayor frecuencia fragmentación de las elásticas, pero no diferían en el grado de la necrosis quística o degeneración mucoide ni tampoco en la presencia de calcificación de la capa media.
4. Los pacientes que recibían tratamiento con fármacos moduladores del SRAA presentaban un grosor de la capa media significativamente superior. En el modelo predictivo, el tratamiento con estos fármacos y el sexo fueron los únicos predictores independientes del grosor de la capa media.
5. La edad, algunos FRCV clásicos como la HTA o la dislipemia, los antecedentes de cardiopatía isquémica o de insuficiencia renal, el tratamiento con fármacos inhibidores del SRAA y la insuficiencia valvular se asociaron a una mayor profundidad de penetración de los *vasa vasorum*. La edad, la función valvular y especialmente la presencia de insuficiencia valvular, la dislipemia, los antecedentes de cardiopatía isquémica o insuficiencia renal y el tratamiento con fármacos inhibidores del SRAA también se asociaron a un mayor cociente de la capa media. En los modelos predictivos ajustados, la morfología valvular fue un predictor independiente de ambas variables, de tal forma que los pacientes con VAT presentaron mayor nivel de penetración de los *vasa vasorum* tanto en términos absolutos como relativos.
6. Las únicas variables clínicas que presentaron asociación estadísticamente significativa con los cambios degenerativos fueron la talla y la dislipemia en el caso de la fragmentación de las elásticas y la estenosis valvular en el caso de la calcificación de

la capa media. En los modelos predictivos ajustados la morfología valvular no fue predictor independiente de ninguno de los cambios degenerativos estudiados.



## II. SUMMARY

---

### INTRODUCTION

The term aortic aneurysm refers to a pathological dilatation of the normal aortic lumen involving one or several segments. Although no definition is universally accepted, one useful criterion defines aortic aneurysm as a dilatation having a diameter at least 1,5 times that of the expected diameter of a given segment. Most aneurysms are asymptomatic and are discovered incidentally on imaging studies ordered for other indications. Rupture and dissection are the most feared complications associated with aortic aneurysms and it is well established that the risk of rupture increases with aneurysm size. Both may be the first manifestation of an otherwise silent condition. Although aortic aneurysms are the 13<sup>th</sup>-leading cause of mortality in the United States, reliable epidemiological data are lacking in our country. However, the incidence appears to be increasing, though it is difficult to determine if this is related to increased detection or a true increase possibly related to the aging population.

Thoracic aortic aneurysms (TAAs) are much less common than aneurysms of the abdominal aorta and are classified according to the portion of aorta involved. This anatomical distinction is important because the etiology, natural history, and treatment differ for each of these segments. The ascending aorta is the most commonly affected segment within the thoracic aorta (60%), followed by the descending thoracic aorta. TAAs typically occur in the sixth and seventh decade of life and affect males approximately two to four times more frequently than females. In contrast to aneurysms of the descending thoracic aorta, ascending aortic aneurysms are not a consequence of the atherosclerotic process and are related to a more complex etiology. They usually result from degenerative changes in the aortic wall, characterized histologically as smooth muscle cells dropout and elastic fiber degeneration. These medial changes, usually referred as cystic medial necrosis, lead to the aortic wall weakening, which in turn results in aortic dilatation. TAAs are classified as familial (when they exhibit familial clustering) or sporadic. Familial TAAs can be further classified into syndromic and non-syndromic. Syndromic aneurysms are

defined as those that occur in conjunction with a range of associated anomalies affecting various body systems (i.e. those observed in Marfan syndrome). Familial but non-syndromic TAAs occur as a single manifestation but follow a familiar pattern of inheritance. Among them, those that develop in patients with a BAV deserve special consideration.

BAV is the most common congenital heart defect in adults, affecting 0,5-2% of the population. A BAV typically comprises two leaflets of unequal size. In most cases, adjacent cusps fuse to form a single aberrant cusp, larger than its counterpart yet smaller than two normal cusps combined. A raphe is frequently observed at the fusion site. A number of different morphological patterns (morphotypes) have been described according to the fused leaflets, the characteristics of the raphe if present, and the spatial orientation of the true commissures.

The exact mechanism triggering the development of BAV remains unclear. It is now well accepted that BAVs are the result of abnormal cusp formation during valvulogenesis. Recent studies have linked BAV with anomalies of genetic origin in cell migration and signaling pathways. Consistent with this hypothesis is the fact that BAV often shows familial aggregation or is accompanied by other congenital abnormalities (especially coarctation of the aorta). Despite extensive investigation no clear genetic substrate and no specific pathogenic sequence has been identified. In familial clusters the primary mode of inheritance seems to be autosomal dominant with variable expressivity and reduced penetrance. Linkage studies have identified some potential loci for familial BAV, including 5q, 13q, 15q and 18q. Moreover, animal models of BAV disease have reported abnormalities in some pathways and have suggested some candidate genes (NOTCH-1, eNOS or GATA5). However, NOTCH-1 and GATA5 mutations have been found in a small number of families. NOTCH-1 mutations predispose to BAV with calcific aortic stenosis but are not associated with aortic disease or other extracardiac abnormalities.

Patients with a BAV are at risk of developing early valve dysfunction (stenosis or regurgitation) or suffering from infective endocarditis. Aortic stenosis is the most frequent complication of BAV, reflecting the propensity for premature fibrosis and calcium deposition. However, the most feared complication is aortic dilatation which

has been empirically linked to an increased risk of acute aortic complications, like dissection and rupture. Prior studies, based on necropsy and surgical series, reported significant mortality and morbidity. In 2008 two prospective studies, including community asymptomatic patients, were published. They illustrate the contemporary natural history of this entity: overall mortality was low and was not different from that expected for an age- and sex-matched population. Endocarditis and dissection were extremely rare (incidence of 0,3%/patient-year and 0,1%/patient-year, respectively). Nonetheless, morbid events were frequent, and over the 20-year follow-up, 4 patients in 10 incurred a cardiovascular medical or surgical event. The most frequent is progression to aortic stenosis with development of symptoms and requiring aortic valve replacement. Independent predictors of these complications were age and the presence of valve degeneration at diagnosis.

In persons with BAV, the dimensions of the proximal aorta are significantly larger than in those with tricuspid valves, even in the absence of valvular dysfunction. Some studies have also documented a faster rate of progression of aneurysms that appear in the setting of a BAV. The reported prevalence of dilatation of the ascending aorta among persons with a BAV ranges from 20 to 84%. This wide variation is related to differences in study population, assessment techniques, and aortic-size thresholds. The precise mechanisms underlying the development and progression of aortic disease in BAV patients have not been clearly delineated. Two hypotheses have been proposed: 1) *the genetic theory*, whereby the presence of aortic wall fragility is a consequence of a common developmental defect involving both the aortic valve and the aortic media, and 2) *the hemodynamic theory*, whereby an abnormal hemodynamic stress on the aortic wall induced by eccentric turbulent flow through the BAV leads to subsequent dilatation. In the last years, the genetic theory has become increasingly popular and the term “bicuspid aortopathy” has been coined. Many studies have tried to further define the characteristics of this aortopathy and have found interesting structural and functional differences among aneurysms of patients with bicuspid and tricuspid valves. The widespread belief that BAV disease is a congenital disorder of vascular connective tissue has led to more aggressive treatment recommendations in such patients, approaching the management of Marfan

Syndrome patients. Many studies have tried to further define the characteristics of this aortopathy and some have found interesting differences among patients with BAV and TAV and aortic aneurysms.

Our hypothesis is that given the existence of “bicuspid aortopathy”, ascending aortic aneurysms that appear in the setting of a BAV may exhibit specific histological findings in comparison with those that appear in patients with TAV.

## **OBJECTIVES**

### *MAIN:*

1. To establish if there is any association between aortic valve morphology and total media thickness in patients with ascending aortic aneurysms.
2. To study the pattern of aortic wall vascularization in these two groups of patients.
3. To establish whether there is any association between aortic valve morphology and the following degenerative changes in the aortic media: fibrosis, cystic medial necrosis (muroid degeneration), calcification and elastic fiber fragmentation.

### *SECONDARY:*

4. To identify other relevant clinical variables affecting the media thickness and to obtain a predictive regression model.
5. To study the predictors for *vasa vasorum* distribution within the media layer and to adjust a predictive regression model.
6. To analyze the influence of clinical variables on degenerative changes in the media layer.

## **METHODS**

All patients requiring aortic surgery for ascending aortic aneurysms from January 2005 to December 2007 were prospectively included. Patients with hereditary connective tissue disorders, rheumatic valve disease, chromosomopathies or previous aortic surgery were excluded. Demographic and clinical data were prospectively

collected during hospitalization. Patients were divided into two groups according to aortic valve morphology (bicuspid or tricuspid).

**Valve morphology** was established by means of transthoracic echocardiography before surgical intervention and/or by direct examination at the operating room. Echocardiographic diagnosis of BAV was obtained in paraesternal short-axis imaging.

Measurements of **aortic diameters** were made by transthoracic echocardiography (TTE), computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). *Dilatation or ectasia* was defined as an aortic diameter exceeding the value given by the normal predicted diameter + 2 SD. *Aneurysm* was defined as an aortic dilatation having a diameter at least 1,5 times that of the expected.

**Aortic valve function** was evaluated preoperatively following the recommendations published by the European Association of Echocardiography. Aortic stenosis severity was graded according to mean gradient, jet velocity and aortic valve area. Aortic regurgitation severity assessment was based on color flow imaging (vena contracta width, pressure half-time and measurement of the diastolic flow reversal in the descending thoracic aorta) and quantitative methods (effective regurgitant orifice area and regurgitant volume calculation), when feasible. In order to evaluate the impact of hemodynamic factors, patients were divided into four groups according to valve function (normal functioning, stenosis, regurgitation and combined lesions).

Samples of ascending aortic wall were obtained during surgery. Aortic wall specimens were fixed with in formaldehyde buffered. The tissue was processed for light microscopy, embedded in paraffin blocks and sectioned out at 4 microms thickness. Sections were stained with hematoxylin-eosin, orcein and trichromic. A specialized pathologist evaluated each section without any knowledge of aortic valve morphology. The total thickness of the media and the depth of vasa vasorum penetration within the media layer were analyzed. Since the depth of penetration is dependent of the total thickness of the aortic wall and the media is the main component of it, we also calculated the ratio between the depth of penetration and the total thickness of the media (*media ratio*). We also evaluated the following

degenerative changes in the media layer: 1) fibrosis, 2) cystic medial necrosis, 3) calcification, and 4) elastic fibers fragmentation. Each variable was graded from 1 (absent) to 4 according to the severity of the process.

Data are presented as mean and standard deviation for continuous variables or as a frequency and a percentage for categorical variables, unless otherwise specified. The *unpaired t test* and the *chi-square test* (or *Fisher's exact test*, when appropriate) were used to compare continuous variables and categorical variables, respectively. Statistical differences between groups in ordinal histological variables were evaluated by use of non-parametric tests. In order to analyze the influence of different variables on histological findings, a multivariable lineal or logistic regression analysis was performed by means of a backward method. In addition to valve morphology, those variables showing a p-value under 0,20 in the bivariate analysis were considered. Differences were considered statistically significant at p-values <0,05. Statistical analysis was performed with SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## RESULTS

### STUDY GROUP

From January 2005 to December 2007, 134 patients (75% males, mean age 63 years) underwent elective surgical repair of an ascending aortic aneurysm at our hospital from January 2005 to December 2007. Of them, 54 (40%) had a BAV. Patients' characteristics are presented in **table S1**. Patients with BAV were significantly younger ( $p<0.001$ ) than patients with TAV. This age difference was found in both male and female patients. In both groups, males represented a higher proportion; however in the group of patients with BAV the preponderance of male patients was even greater. Maximum aortic diameters at the time of surgery were significantly larger in patients with TAV (56 mm vs 52,7 mm;  $p=0,004$ ), but there were no differences regarding the pattern of dilatation. We also found significant differences regarding valve function. In patients with TAV, the most frequent lesion was regurgitation (64%), whereas valve stenosis was the most common (41%) valve disease among patients with BAV. The number of cases with combined valve lesion was higher in patients with BAV.

### S1. Baseline Characteristics of included patients.

<b>VARIABLE</b>	<b>TOTAL n (%)</b>	<b>TAV n (%)</b>	<b>BAV n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Number of patients</b>	134 (100)	80 (60)	54 (40)	---
<b>Age (years)*</b> [Range]	63,3 (13) [23-83]	68,3 (10) [32-83]	55,9 (14) [23-79]	<0,001
<b>Male sex</b>	100 (75)	56 (70)	44 (82)	0,134
<b>Hypertension</b>	83 (62)	55 (69)	28 (52)	0,048
<b>Diabetes mellitus</b>	13 (10)	10 (13)	3 (6)	0,183
<b>Dyslipidaemia</b>	51 (38)	34 (43)	17 (32)	0,198
<b>Smoking</b>	54 (40)	33 (41)	21 (39)	0,785
<b>Renal Failure</b>	15 (11)	12 (15)	3 (6)	0,089
<b>IHD</b>	29 (22)	23 (29)	6 (11)	0,015
<b>Betablockers</b>	44 (33)	27 (34)	17 (32)	0,746
<b>ACEI</b>	47 (36)	34 (47)	13 (24)	0,021
<b>ARB</b>	16 (12)	11 (14)	5 (9)	0,417
<b>CCB</b>	32 (24)	23 (29)	9 (17)	0,099
<b>Indication for surgery</b>				0,059
Dilatation	65 (48)	43 (54)	22 (41)	
Valve dysfunction	56 (42)	33 (41)	23 (42)	
Mixed	13 (10)	4 (5)	9 (17)	
<b>Valve function</b>				0,002
Normal	12 (9)	9 (11)	3 (5)	
Stenosis	36 (27)	14 (17)	22 (41)	
Regurgitation	71 (53)	51 (64)	20 (37)	
Mixed valve disease	15 (11)	6 (8)	9 (17)	
<b>Aortic dilatation</b>	132 (99)	80 (100)	52 (96)	0,083
<b>Aneurysm</b>	97 (72)	61 (76)	36 (67)	0,224
<b>Maximum aortic diameter (mm)*</b>	54,7 (9)	56,0 (10)	52,7 (7)	0,037
<b>Indexed aortic diameter (mm/m<sup>2</sup>)*</b>	29,7 (6)	31,0 (7)	27,8 (5)	0,003
<b>Dilatation pattern</b>				0,837
Aortic root	14 (2)	8 (10)	6 (11)	
Ascending aorta	120 (98)	72 (90)	48 (89)	

\* Data are expressed as mean and standard deviation. IHD: ischemic heart disease; ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin II receptor blockers; CCB: calcium channel blockers.

## HISTOLOGICAL STUDY

The data regarding histological study are shown in **table S2**.

**S2. Histological variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>TAV n (%)</b>	<b>BAV n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Media thickness (microms)*</b>	1230 (33)	1286 (28)	0,202
<b>VASCULARIZATION PATTERN</b>			
<b>Penetration of vasa vasorum (microms)*</b>	516 (32)	356 (21)	<0,001
<b>Media ratio*</b>	0,43 (0,02)	0,28 (0,02)	<0,001
<b>DEGENERATIVE CHANGES IN THE MEDIA</b>			
<b>Fibrosis</b>			0,018
(0)	0 (0)	0 (0)	
(+)	10 (13)	13 (25)	
(++)	45 (57)	31 (60)	
(+++)	24 (30)	8 (15)	
<b>Cystic Medial Necrosis</b>			0,113
(0)	35 (44)	16 (31)	
(+)	30 (38)	23 (44)	
(++)	9 (12)	8 (15)	
(+++)	5 (6)	5 (10)	
<b>Calcification</b>			0,359
(0)	33 (42)	17 (33)	
(+)	13 (16,5)	11 (21)	
(++)	20 (25)	13 (25)	
(+++)	13 (16,5)	11 (21)	
<b>Elastic fibers fragmentation</b>			0,140
(0)	3 (4)	7 (13)	
(+)	38 (48)	25 (48)	
(++)	31 (39)	16 (31)	
(+++)	7 (9)	4 (8)	

\* Data are expressed as mean and standard deviation

### **1. MEDIA THICKNESS:**

Media thickness was not significantly different in both groups. Although males and hypertensive patients tended to have a thicker media, differences were not statistically significant. None of the anthropometric variables or age was related to the thickness of the media. Other clinically relevant variables like valve function, type of



valve lesion or the pattern of aortic dilatation did not seem to influence the thickness of the media. However, patients receiving RAS inhibitors showed a thicker media (1308,11 and 1203,13 microms,  $p = 0,025$ ) when compared to those that were not receiving such treatment. In the regression model, sex and previous treatment with RAS inhibitors were the only independent predictors of the total thickness of the media. Males and patients treated with RAS inhibitors had a thicker media.

### S3. Media thickness: multivariate analysis

DEPENDENT VARIABLE	INDEPENDENT PREDICTORS	$\beta$ coefficient*	CI 95%	p
<b>Media thickness</b> (microms)	<b>Sex</b> (male vs. female)	117,35	14 a 220	0,026
	<b>RAS inhibitors</b> (yes vs. no)	111,02	20 a 201	0,016

In this table, variables that remained in the final model are shown. \* Adjusted mean difference.

## 2. PATTERN OF VASCULARIZATION OF THE MEDIA

Patients with TAV showed a more abundant vascularization of the media, as both the depth of penetration of vasa vasorum and the media ratio were significantly higher.

When analyzing variables affecting the vascularization, we found that older patients had a greater depth of penetration. Similarly, hypertension, dislipidaemia, ischemic heart disease, renal failure, treatment with RAS inhibitors or significant aortic regurgitation were significantly associated with a higher depth of penetration.

Age, dislipidaemia, ischemic heart disease, renal failure and significant aortic regurgitation were also associated with a greater media ratio.

We finally obtained a regression model for each variable. Valve morphology was found to be an independent predictor of *vasa vasorum* depth of penetration as well as of media ratio. The presence of a BAV was independently associated to a lower depth of penetration of vasa vasorum within the media. A smaller media ratio was also associated with BAV. Other variables that remained in the final regression models are shown in **table S4**.

### 3. DEGENERATIVE CHANGES OF THE MEDIA

Variables regarding degenerative changes in the media were firstly analyzed as ordinal ones (**table S2**) and we only found differences in the severity of fibrosis. The proportion of patients with severe fibrosis was significantly higher in the group of patients with TAV ( $p = 0,018$ ). These variables were then recodified into binary variables according to the frequency distribution in each category. Similarly, fibrosis was more extensive in patients with TAV ( $p = 0,039$ ). The number of patients showing elastic fibers fragmentation was significantly higher in those having a TAV ( $p = 0,042$ ). None of the variables was associated to the severity of fibrosis in the univariate analysis, but we found a statistically significant association of elastic fibers fragmentation with height and dislipidaemia.

#### S4. Vasa vasorum depth of penetration and media ratio: multivariate analysis

DEPENDENT VARIABLE	INDEPENDENT PREDICTORS	$\beta$ coefficient*	CI 95%	p
<b>Vasa vasorum depth of penetration (microms)</b>	<b>Valve morphology**</b>	-96,20	-189,2 a -3,2	0,043
	<b>RAS inhibitors (yes vs. no)</b>	107,40	19,5 a 195,3	0,017
	<b>IHD (yes vs. no)</b>	106,96	-10,6 a 224,5	0,074
	<b>Renal failure (yes vs. no)</b>	135,70	3,1 a 268,3	0,045
<b>Media ratio</b>	<b>Valve morphology**</b>	-0,092	-0,17 a -0,01	0,028
	<b>Smoking (yes vs. no)</b>	-0,064	-0,14 a 0,01	0,076
	<b>Dyslipidaemia (yes vs. no)</b>	0,067	-0,01 a 0,14	0,071
	<b>IHD (yes vs. no)</b>	0,115	0,02 a 0,21	0,025
	<b>Renal failure (yes vs. no)</b>	0,119	0,01 a 0,23	0,028
	<b>Type of valve lesion (R vs. S)</b>	0,074	-0,01 a 0,15	0,046

In this table, variables that remained in the final model are shown. \* Adjusted mean difference. \*\* BAV vs. TAV. IHD: ischemic heart disease. R: regurgitation. S: stenosis

In order to better establish the relationship between valve morphology and degenerative changes, a logistic regression analysis was performed for these two variables. Valve morphology was not an independent predictor of fibrosis or elastic fibers fragmentation (**table S5**).

There were no differences in the severity of cystic medial necrosis or the presence of calcification in the aortic media. None of the analyzed variables were

significantly associated with the severity of cystic medial necrosis. We found that presence of areas of calcification was more common in those patients with aortic valve stenosis ( $p = 0,013$ ).

#### S5. Degenerative changes in the media: multivariate analysis

DEPENDENT VARIABLE	INDEPENDENT VARIABLES	OR	CI 95%	p
<b>Fibrosis</b> (severe)	<b>Valve morphology *</b>	0,44	0,17 a 1,80	0,074
<b>Elastic fibers fragmentation</b> (presence)	<b>Valve morphology*</b>	0,23	0,05 a 1,10	0,065
	<b>Height (cm)**</b>	0,91	0,82 a 1,00	0,051
	<b>Dislipidaemia (yes vs. no)</b>	0,11	0,02 a 0,60	0,010

In this table, variables that remained in the final model are shown. \*BAV vs. TAV. \*\*For each 1-cm increment.

## CONCLUSIONS

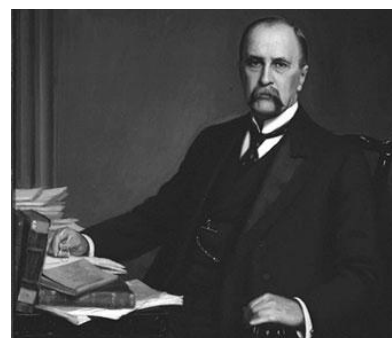
1. There were no statistically significant differences regarding the total media thickness between both groups of patients.
2. Patients with TAV differed in the vascularization pattern of the media, showing a higher depth of *vasa vasorum* penetration within the media.
3. Patients with TAV also had a higher degree of fibrosis and showed more frequently elastic fibers fragmentation, but there were no differences regarding the severity of cystic medial necrosis or the presence of calcification.
4. Patients receiving RAS inhibitors had a thicker media. In the multivariate analysis this treatment as well as male sex was an independent predictor of media thickness.
5. Age, some cardiovascular risk factors as hypertension or dislipidaemia, ischemic heart disease, renal failure, treatment with RAS inhibitors and aortic valve regurgitation were associated with a deeper penetration of the *vasa vasorum* in the media. Age, valve function (specially, regurgitation), dislipidaemia, ischemic heart disease, renal failure and treatment with RAS inhibitors were also associated to a

higher media ratio. In the multivariate analysis, valve morphology was identified as an independent predictor of both variables.

6. When analyzing the impact of clinical variables on degenerative changes of the aortic media, only height and dislipidaemia were statistically associated with elastic fibers fragmentation. Similarly, the presence of aortic stenosis was associated with calcification of the media. Valve morphology was not an independent predictor of the degenerative changes of the media.

### III. INTRODUCCIÓN

---



*“There is no disease more conducive to clinical  
humility than aneurysm of the aorta”  
W. Osler*

#### ANATOMÍA DE LA AORTA

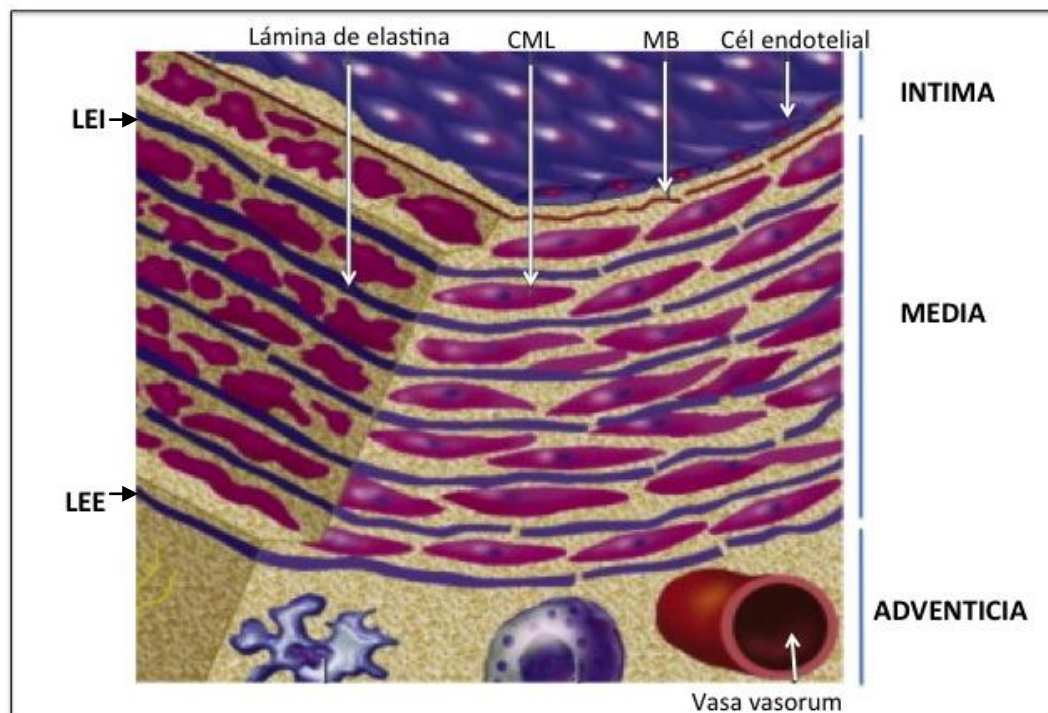
La aorta, la arteria de mayor calibre del organismo, se extiende desde la válvula aórtica hasta la región abdominal baja donde se bifurca en las arterias ilíacas comunes<sup>1</sup>. Desde el punto de vista anatómico la aorta se divide en aorta torácica y aorta abdominal. En la aorta torácica se distinguen tres regiones: la aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta torácica descendente<sup>1</sup>.

La aorta ascendente tiene dos porciones. La más inferior, la raíz aórtica, se extiende desde el plano valvular hasta la unión sinotubular y tiene un papel fundamental en la estructura y función de la válvula aórtica. Las arterias coronarias derecha e izquierda, emergen a este nivel de los senos coronarios o senos de Valsalva derecho e izquierdo, respectivamente. La porción tubular, comienza a nivel de la unión sinotubular y termina en el cayado o arco aórtico, en el punto de emergencia del tronco braquiocefálico. La aorta torácica descendente comienza inmediatamente distal a la salida de la arteria subclavia izquierda. Esta región se denomina istmo aórtico y es especialmente vulnerable a las lesiones por aceleración-desaceleración, ya que representa la transición entre las porciones móviles (aorta ascendente y arco aórtico) y fijas de la aorta. La aorta torácica descendente sigue un trayecto inferior hasta atravesar el diafragma a nivel de la duodécima vértebra torácica, donde da lugar a la aorta abdominal.

Los primeros centímetros de la aorta abdominal constituyen la denominada aorta visceral o suprarrenal. A este nivel, emergen las principales ramas viscerales (tronco celíaco y arteria mesentérica superior) y las arterias renales. La porción de aorta abdominal comprendida entre la salida de las arterias renales y la bifurcación aórtica se denomina aorta infrarrenal.

## HISTOLOGÍA NORMAL DE LA PARED AÓRTICA

La pared aórtica normal está constituida por tres capas: íntima, media y adventicia<sup>2</sup> (**Figura 1**).



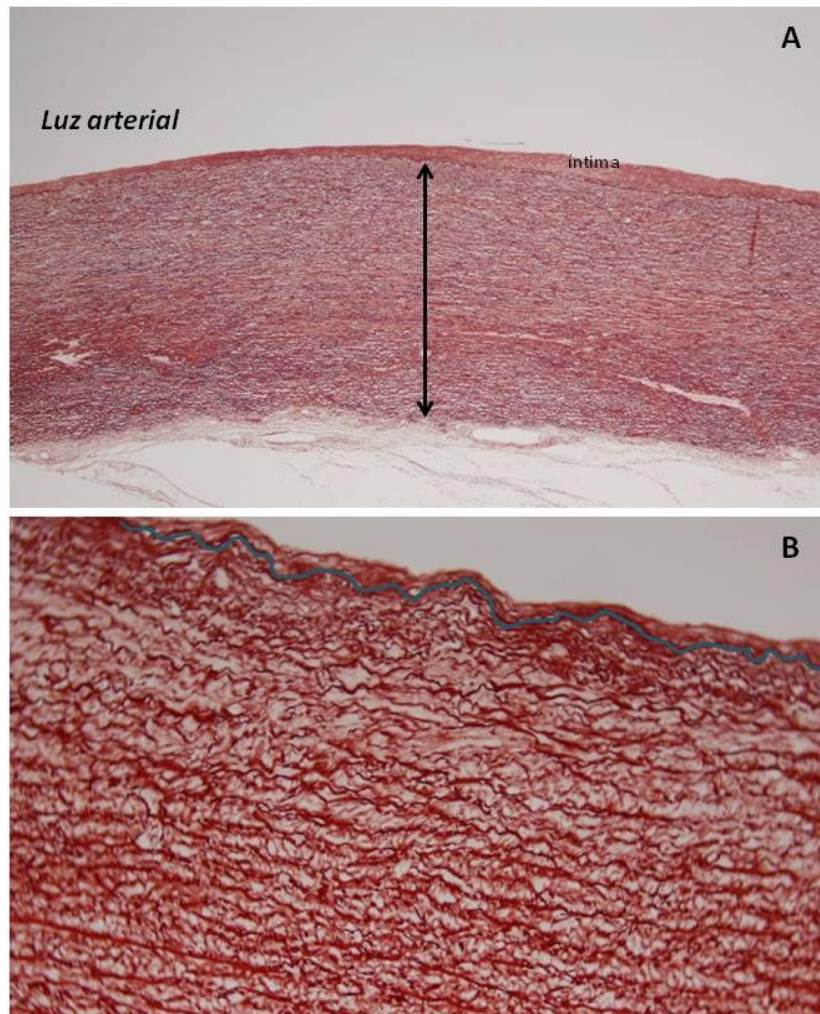
**Figura 1. Representación esquemática de la estructura normal de la pared aórtica.** En la figura se muestra la estructura laminar concéntrica típica de la capa media. La unidad lamelar está constituida por una lámina de elastina y el espacio intersticial adyacente donde podemos encontrar CML. LEE: lámina elástica externa LEI: lámina elástica interna. CML: célula muscular lisa. MB: membrana basal. *Modificado de la referencia 1.*

La **íntima** es la capa más interna, en contacto con la luz vascular, y está constituida por el endotelio y un finísimo espacio subendotelial. El endotelio es un epitelio formado por una monocapa de células escamosas, de forma poligonal cuyo eje mayor se orienta longitudinalmente<sup>2</sup>. Las células endoteliales representan una barrera

parcialmente selectiva a la difusión de moléculas entre la sangre y las capas más internas de la pared vascular y juegan un papel fundamental en la fisiología vascular<sup>1-3</sup>. Este epitelio asienta sobre la denominada membrana basal, constituida principalmente por colágeno tipo IV, y el espacio subendotelial, donde encontramos una fina capa de colágeno fibrilar, fibras elásticas, fibroblastos y matriz fundamental. La separación entre la capa o túnica íntima y la capa media está representada por la lámina elástica interna<sup>2</sup>.

La capa **media**, es el principal elemento de la pared aórtica y tiene una estructura laminar concéntrica<sup>2</sup>. Está comprendida entre las láminas elástica interna y externa, no siempre evidentes al microscopio óptico, sobre todo ésta última. La lámina elástica interna puede ser arbitrariamente definida como las láminas elásticas más internas de la capa media y, en cuanto a la externa, la mayoría de autores están de acuerdo en que no hay una clara demarcación entre la túnica media y la adventicia<sup>4</sup>. Las únicas células presentes en condiciones normales en la capa media, son las células musculares lisas. Éstas son las encargadas de la síntesis de todos los elementos estructurales de la matriz extracelular donde destacan el colágeno y la elastina, principales responsables de las propiedades mecánicas de la pared aórtica. Desde el punto de vista estructural y funcional, la capa media se organiza en forma de las denominadas **unidades lamelares**<sup>5</sup>. Cada una de estas unidades está constituida por una lámina de elastina concéntrica y los elementos (células y espacio extracelular) adyacentes a la misma. La composición de la capa media no es uniforme a lo largo de toda la aorta, de forma que el contenido en elastina (y el número de láminas elásticas) es mayor en la aorta ascendente y va disminuyendo progresivamente conforme nos alejamos de la raíz aórtica<sup>6</sup>. Por ello, en la capa media de la aorta torácica predomina la elastina y en la de la aorta abdominal el colágeno<sup>5</sup>. La relación entre el número de unidades lamelares y el radio aórtico es prácticamente proporcional<sup>5</sup>. Al nacer, el número y grosor de las lamelas es similar en la aorta torácica y abdominal; posteriormente, la capa media dobla su grosor en ambos segmentos, pero lo hace de forma diferente en cada uno de ellos. En la aorta abdominal, el número de unidades lamelares y su grosor apenas cambia, de forma que el aumento del grosor se debe fundamentalmente a la acumulación de células musculares lisas. Sin embargo, en la

aorta torácica el número de unidades lamelares aumenta significativamente y es el principal responsable del aumento del grosor observado con la edad<sup>7</sup>. El concepto de unidad lamelar ha sido revisado posteriormente por el mismo grupo y ha sido sustituido por otro, quizá más preciso, denominado hoja musculoelástica<sup>8</sup>. En la **figura 2** se puede observar la estructura normal de la pared aórtica y en especial de la capa media.



**Figura 2. Foto histológica de la pared aórtica normal. Tinción de orceína.** La tinción de orceína se utiliza para el estudio de las fibras elásticas (color rojizo). **A:** corte longitudinal a pequeño aumento. La flecha marca el grosor de la capa media. **B:** imagen a gran aumento, donde se puede observar la estructura laminar concéntrica de la capa media aórtica. La línea azul sigue, de forma aproximada, el curso de la lámina elástica interna.

La **adventicia** es la capa más externa de la pared aórtica y está constituida por tejido fibroso laxo que se continúa con el tejido conectivo perivascular<sup>1, 2</sup>. En su



espesor se puede encontrar algún elemento celular en la zona adyacente a la capa media, especialmente fibroblastos y algunas células musculares lisas, así como alguna fibra elástica aislada<sup>4</sup>. Las fibras de colágeno de la adventicia se disponen longitudinalmente<sup>4</sup>. Esta capa contiene además los *vasa vasorum* y pequeñas terminaciones nerviosas (*vasa nervorum*)<sup>2</sup>.

Los *vasa vasorum* constituyen una red de microcirculación que tiene su origen en la adventicia (*vasa vasorum* externos) y cuya función es proporcionar oxígeno y nutrientes a las capas más externas de la pared vascular<sup>9, 10</sup>. A diferencia de las anteriores, las capas internas se nutren por difusión transintimal desde la luz arterial<sup>9, 10</sup>. Se pueden diferenciar dos subtipos: los *vasa vasorum de primer orden* (que discurren de forma longitudinal en el espesor de la adventicia) y los *vasa vasorum de segundo orden* (que representan ramificaciones de los primeros y constituyen una red circunferencial que penetra en la región más externa de la capa media)<sup>9, 10</sup>. Los *vasa vasorum* se pueden observar en una gran variedad de venas de gran calibre y arterias como la aorta, las coronarias, las carótidas y las arterias femorales<sup>9, 11</sup>. La presencia de *vasa vasorum* parece relacionada con dos factores: el grosor de la pared vascular y la tensión luminal de oxígeno<sup>9</sup>.

La presencia de *vasa vasorum* en la media aórtica depende principalmente del grosor total de la pared, de forma que se observan exclusivamente en aquellas especies y regiones en las que el grosor de la pared aórtica es superior a 0.5 mm o, lo que es lo mismo, cuya capa media cuenta con más de 29 unidades lamelares<sup>12</sup>. Se considera que este grosor representa la máxima distancia de difusión efectiva de nutrientes desde la luz arterial<sup>12</sup>. Así, en el humano los *vasa vasorum* son especialmente ricos en la aorta ascendente y el arco aórtico pero están ausentes en la capa media de la aorta abdominal, que cuenta únicamente con 28 unidades lamelares<sup>9</sup>. En el caso de la aorta ascendente, los *vasa vasorum* proceden del tronco braquiocefálico y de las arterias coronarias<sup>9</sup>.

## FISIOLOGÍA DE LA PARED AÓRTICA

La aorta es una arteria elástica, que se ve expuesta de forma cíclica, a lo largo del ciclo cardiaco, al estrés tangencial de la onda de pulso. Durante la sístole, la aorta ascendente se distiende para acomodar el volumen sistólico, retornando a sus dimensiones previas durante la diástole.

Las propiedades mecánicas de la aorta, ampliamente estudiadas en trabajos clásicos, están determinadas no solo por la composición de la capa media (rica en elastina y colágeno) sino también por la ordenación espacial que dichos elementos presentan<sup>13-18</sup>. Se ha comprobado que la eliminación de las células musculares lisas de la capa media mediante el tratamiento de los fragmentos de aorta con tiocianato de potasio no modifica dicho comportamiento<sup>19</sup>.

Wolinsky et al. analizaron el comportamiento elástico de la aorta en preparaciones de aorta abdominal de conejo<sup>18</sup>. Para ello, sometieron segmentos de aorta abdominal infrarrenal a un amplio rango de presiones de distensión intraluminal (comprendidas entre 5 y 200 mmHg) y analizaron la deformación observada mediante la medición del grosor de la pared y del diámetro del vaso. Además, correlacionaron dichos cambios con las modificaciones observadas en la disposición espacial de los distintos constituyentes de la capa media mediante microscopía óptica y electrónica, en un intento de establecer las bases estructurales de las propiedades mecánicas de la aorta<sup>18</sup>.

En primer lugar, pudieron comprobar que no existía una relación lineal entre las variables que medían la deformación aórtica y la presión de distensión a la que se sometía el segmento aórtico<sup>18</sup>. Si bien se observó un aumento en el diámetro del vaso y una disminución progresiva en el grosor de la pared a medida que aumentaba la presión de distensión, la magnitud de dichos cambios no fue homogénea: fueron mucho más marcados para presiones de distensión comprendidas entre 5-80 mmHg (presiones inferiores a la presión diastólica normal en el conejo)<sup>18</sup>. Sin embargo, en el rango de presiones comprendidas entre 80 y 200 mmHg, las curvas presión-grosor de la pared y presión-radio tendían a aplanarse. Estos autores comprobaron que desde el punto de vista mecánico, la aorta (y especialmente la capa media) se comporta como

un material bifásico<sup>18</sup>. Es decir, su comportamiento elástico (definido por el módulo elástico) es diferente al de cada uno de los constituyentes de la capa media por separado. A presiones de distensión fisiológicas, el módulo elástico de la aorta es menor al del colágeno (componente menos elástico) pero muy superior al de la elastina (componente más elástico)<sup>18</sup>.

La elastina se organiza en forma de láminas concéntricas gruesas y onduladas, que muestran un grosor constante en todo el espesor de la capa media y están interconectadas por fibrillas más finas interlamelares que carecen de un patrón de ordenación definido. Una vez restablecida la longitud de los segmentos obtenidos y tras ser fijados, las láminas de elastina pierden el aspecto ondulado en los cortes longitudinales, pero persiste la ondulación en el plano transversal. Conforme aumenta la presión de distensión intraluminal (en el rango de 0 a 80 mmHg), se produce un estiramiento progresivo de las láminas elásticas hasta perder por completo el aspecto ondulado en los cortes transversales y de forma paralela se produce una disminución del espacio interlamelar<sup>18</sup>. Las fibrillas de elastina interlamelares, que carecen inicialmente de un patrón de ordenación concreto, adoptan progresivamente una disposición radial en los cortes transversales. Estos cambios explican la disminución en el grosor de la pared aórtica y el aumento del radio<sup>18</sup>. Para presiones de distensión iguales o superiores a 80 mmHg, todas las lamelas se muestran completamente estiradas y el tamaño del espacio interlamelar permanece constante<sup>18</sup>.

Las fibras de colágeno del espacio interlamelar no presentan conexiones con las fibras elásticas ni las células musculares lisas y adoptan una disposición fundamentalmente helicoidal con mínimo desplazamiento longitudinal, atravesando los espacios existentes entre la red de fibras elásticas<sup>18</sup>. A presiones de distensión fisiológicas, las fibras de colágeno adoptan una disposición casi circunferencial y son las responsables de que el diámetro aórtico permanezca constante. A nivel adventicial, las fibras de colágeno muestran un patrón estructural menos definido, que apenas se modifica en el rango de presiones de distensión estudiadas<sup>18</sup>.

En resumen, las fibras de colágeno de la capa media aguantan el estrés tangencial, mientras que la red de elastina distribuye el estrés de forma uniforme a lo

largo de la pared aórtica. Las fibras de elastina proporcionan flexibilidad a la pared aórtica y se encargan de “absorber” el choque de la energía cinética de la onda del pulso en cada sístole. Por el contrario, las fibras de colágeno, cuyo módulo elástico es 400 veces el de la elastina, limitan la expansión del vaso y protegen de la rotura aórtica. Las diferencias regionales en el contenido de elastina y colágeno en los distintos segmentos aórticos, explican el hecho de que la aorta torácica sea más susceptible a la rotura o disección, ya que su módulo elástico es menor que el de la aorta abdominal.

## **CAMBIOS HISTOLÓGICOS ASOCIADOS A LA EDAD**

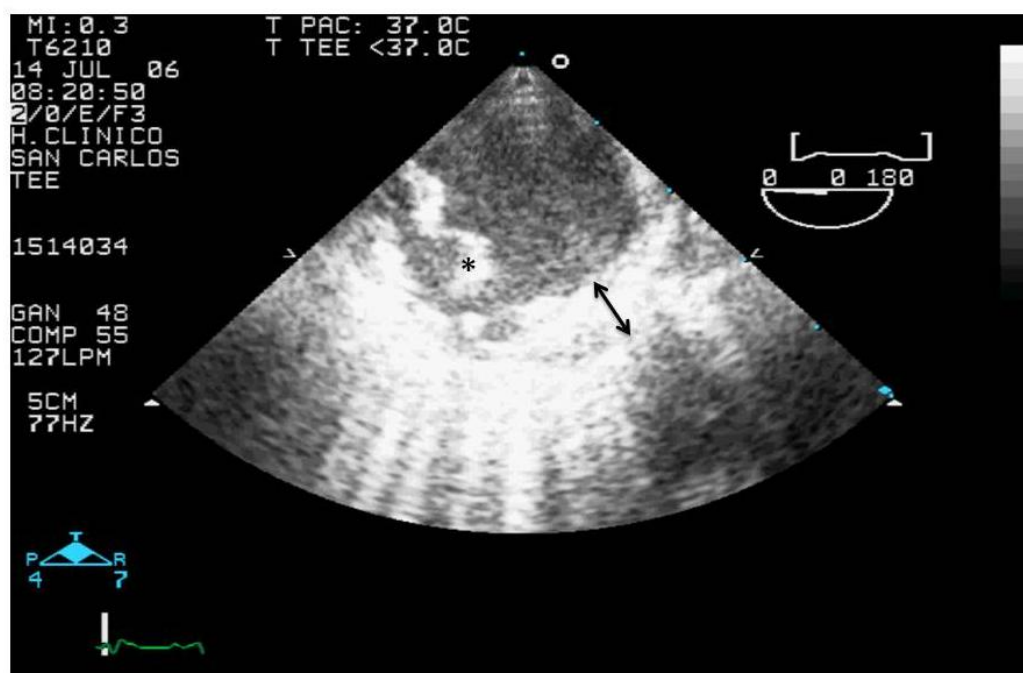
La aorta experimenta marcados cambios como consecuencia del envejecimiento fisiológico. A nivel macroscópico se dilata y adquiere un aspecto tortuoso por un aumento en su longitud, hasta tal punto que la superficie íntima llega a doblarse entre la 2ª y 6ª década de la vida<sup>20</sup>. Los cambios morfológicos, tanto a nivel macroscópico como microscópico, conducen a una disminución de la distensibilidad y a un aumento en la velocidad de propagación de la onda de pulso<sup>20, 21</sup>. Estos cambios en las propiedades mecánicas de la aorta asociados al envejecimiento se han referido en la literatura como *arteriosclerosis* y deben ser diferenciados de la denominada *aterosclerosis*. A diferencia del primero, la aterosclerosis es un proceso que afecta preferentemente a la capa íntima y, como veremos a continuación, se caracteriza por el desarrollo de las llamadas placas de ateroma. Es importante tener en cuenta que los estudios que han intentado analizar los cambios asociados a la edad se ven dificultados por la coexistencia de otros factores, como la hipertensión arterial, que también inducen cambios estructurales y funcionales en el lecho vascular de forma que resulta complejo establecer la frontera entre las distintas entidades. Por ello, no es extraño que exista gran confusión terminológica en la literatura y que ambos términos se utilicen a menudo indistintamente. A continuación, se describen los cambios más frecuentemente identificados a nivel microscópico tanto en la íntima como en la capa media.

## **CAMBIOS EN LA CAPA ÍNTIMA**

A nivel de la capa íntima el hallazgo más significativo es el engrosamiento intimal. Este engrosamiento se produce como consecuencia del desarrollo de **lesiones ateroscleróticas (Figura 3)**, similares en patogenia e histología a las que se desarrollan en otros territorios vasculares<sup>22, 23</sup>. Brevemente, las lesiones se caracterizan desde el punto de vista histológico por un engrosamiento intimal secundario a la acumulación de material lipídico intra y extracelular y a la invasión tanto por células inflamatorias como por células musculares lisas procedentes de la capa media adyacente. Estos fenómenos se ven acompañados de grados variables de fibrosis, angiogénesis e incluso calcificación. El acontecimiento inicial en el desarrollo de la lesión parece ser la disfunción endotelial, mientras que en la progresión o crecimiento de las placas de ateroma tienen gran importancia los fenómenos inflamatorios o las hemorragias intraplaca. Se trata de un proceso que comienza en la infancia (con la formación de las denominadas estrías lipídicas) y progresa a lo largo de la vida<sup>24</sup>.

Las lesiones ateroscleróticas aórticas, previamente descritas en autopsias, adquirieron especial relevancia clínica en 1990, cuando se identificaron mediante ecocardiograma transesofágico (ETE) en el arco aórtico de tres pacientes que habían sufrido un ictus<sup>25</sup>. De esta manera, la enfermedad aterosclerótica aórtica empezó a ser considerada en el estudio etiológico del ictus de perfil embólico, junto a la fibrilación auricular y la enfermedad carotídea<sup>22, 23</sup>. Desde el punto de vista clínico, estas lesiones pueden dar lugar además a embolias periféricas y más raramente, a un cuadro de ateroembolia o embolia de colesterol. Estas complicaciones pueden tener lugar de forma espontánea o tras procedimientos invasivos o quirúrgicos<sup>22, 23</sup>.

Su desarrollo se ha relacionado con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos, entre los que destaca la edad (especialmente a partir de los 70 años), la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la diabetes mellitus o el tabaquismo. Por ello, no es de extrañar que la enfermedad aterosclerótica aórtica a menudo coexista con enfermedad carotídea, enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica<sup>22, 23</sup>.



**Figura 3. Imagen de ecocardiografía transesofágica a nivel de la aorta torácica descendente.** Se observa un marcado engrosamiento intimal (flecha) así como elementos móviles asociados a la placa de ateroma (\*), ambos rasgos son característicos de lo que denominamos placa compleja.

La prevalencia de lesiones ateroscleróticas aórticas ha sido analizada en varios estudios retrospectivos<sup>26-28</sup> y prospectivos<sup>29-31</sup>. En los primeros, la prevalencia de este tipo de lesiones en el arco aórtico fue claramente superior en los casos (donde se situó entre el 21-27%) que en los controles (4-13%), existiendo una clara asociación entre la existencia de aterosclerosis aórtica y el antecedente de ictus<sup>26-28</sup>. Un aspecto importante desde el punto de vista clínico es que la prevalencia en este subgrupo de pacientes de otras condiciones asociadas a un riesgo aumentado de ictus es significativa: un 10-13% de los pacientes con antecedentes de ictus tienen enfermedad carotídea concomitante y un 18-30% tiene historia de fibrilación auricular<sup>26, 27</sup>. Dado que en muchos pacientes coinciden dos o más factores predisponentes, la identificación definitiva del origen del fenómeno embólico sufrido puede ser difícil.

El estudio prospectivo SPARC (Stroke Prevention: Assesment of Risk in a Community), en el que se incluyó una cohorte de casi 600 pacientes (edad media 66.9 años) procedentes del condado de Olmsted (Minnesota), aportó información más

precisa sobre la frecuencia de estas lesiones<sup>32</sup>. El objetivo fue identificar factores de riesgo de isquemia cerebral y de enfermedad cardiovascular a nivel poblacional. Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de imagen completo que incluía ecocardiograma transtorácico (ETT), ETE y estudio ecográfico de carótidas. Alrededor de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio presentaban placas ateroscleróticas en al menos uno de los segmentos de aorta estudiados<sup>32</sup>. Tanto la frecuencia como la complejidad de las placas aumentaban conforme se avanzaba distalmente en la aorta. Se identificaron placas en aorta ascendente en un 8% de los pacientes (que eran complejas solo en un 0.2% de los casos), mientras que en la aorta descendente se encontraron placas casi en el 50% de los pacientes (complejas, en un 6%)<sup>32</sup>.

La presencia de placas ateroscleróticas en la aorta ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus y embolias periféricas en varios estudios prospectivos<sup>29-31</sup>. El riesgo de presentar un ictus en aquellos pacientes con placas complejas en el arco aórtico a lo largo del primer año se sitúa entre el 10 y el 12%<sup>30</sup>. Si consideramos conjuntamente cualquier fenómeno embólico (cerebral o periférico) el riesgo se incrementa hasta un 33%<sup>31</sup>. La localización de la placa determina en gran medida el riesgo de ictus, ya que esta presentación es excepcional en aquellas situadas distalmente a la salida de la subclavia izquierda<sup>22</sup>.

Los estudios observacionales, han permitido además identificar algunas características morfológicas de las placas aórticas que se acompañan de mayor riesgo de complicaciones embólicas y definen lo que hoy denominamos una placa compleja<sup>22, 23</sup>. Un grosor  $\geq 4$  mm, la presencia de elementos móviles en su superficie (generalmente, de naturaleza trombótica), la ulceración o la ausencia de calcificación son datos morfológicos de mayor riesgo<sup>22, 23</sup>. En este sentido, Amarenco et al. llevaron a cabo un estudio de casos y controles en el que analizaron el impacto del grosor de la placa. Incluyeron 250 pacientes consecutivos que habían sufrido un ictus isquémico y 250 controles, todos ellos con edad superior a 60 años<sup>26</sup>. A todos los pacientes se les realizó un ETE para detectar la presencia de placas ateroscleróticas en la aorta. Las placas identificadas fueron clasificadas en función del grosor en tres categorías:  $<1$  mm, 1-3.9 mm y  $\geq 4$  mm de grosor<sup>26</sup>. En general, el grosor de la placa de ateroma se asoció a un incremento en el riesgo de ictus en cualquiera de los segmentos aórticos.

Sin embargo, dicho incremento fue especialmente marcado para placas cuyo grosor era  $\geq 4$  mm y se localizaban en aorta ascendente o arco aórtico proximal. Mientras que el OR estimado para las placas de menos de 1 mm fue de 1 (categoría de referencia), las placas de la categoría intermedia presentaban un odds ratio (OR) de 3.9 y, para las placas de  $\geq 4$  mm, localizadas en el arco aórtico, el OR alcanzó el 13.8<sup>26</sup>.

El ETE es la prueba de imagen más utilizada para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad aterosclerótica aórtica<sup>22, 33</sup>. Permite medir el grosor de la placa, caracterizar su composición (calcificación) así como la detección de elementos móviles en su superficie. Además, en pacientes con un fenómeno embólico reciente, permite descartar otras causas como la existencia de trombos o cortocircuitos intracardiacos<sup>33</sup>. Existe, no obstante, el segmento más distal de la aorta ascendente que no es valorable mediante esta técnica. Entre sus ventajas destaca el hecho de que ofrece una imagen en tiempo real y que se puede realizar a pie de cama en el paciente crítico; pero también cuenta con algunas desventajas como su carácter semiinvasivo y la necesidad de sedación en la mayoría de los casos<sup>22, 33</sup>. La ecografía epiaórtica, en la que la sonda es colocada directamente sobre la superficie de la aorta, es incluso superior al ETE en la detección de las placas aórticas y permite la valoración de regiones ciegas para el ETE. Su uso está limitado a la cirugía cardíaca abierta donde puede resultar de guía para una manipulación más segura de una aorta patológica y para determinar la región óptima para la canulación<sup>22, 33</sup>. Otras pruebas de imagen como la resonancia magnética (RM) o la tomografía computerizada (TAC) también pueden ser útiles para la valoración aórtica. En comparación con el ETE, la RM parece infraestimar el grosor de la placa y es inferior en la detección de los elementos móviles asociados, pero permite una mejor caracterización tisular<sup>22</sup>. El TAC al igual que la RM permite una valoración global de la aorta y la obtención de reconstrucciones tridimensionales. En un estudio en el que se evaluó su precisión diagnóstica en comparación con el ETE, la sensibilidad y la especificidad para la detección de la aterosclerosis aórtica fue del 82% y 87%, respectivamente<sup>34</sup>. Más recientemente, se ha descrito el uso conjunto del TAC con la tomografía con emisión de positrones (PET-TAC) con 18-fluorodesoxiglucosa para la identificación de placas inestables (con inflamación) cuyo potencial embolígeno sería mayor<sup>35, 36</sup>.



A pesar de las evidencias disponibles acerca de la relación causal entre este tipo de lesiones aórticas y las complicaciones embólicas, todavía no está clara cuál es la mejor estrategia terapéutica<sup>22, 23</sup>. Se recomienda un adecuado control de los FRCV clásicos relacionados con el desarrollo y progresión de estas lesiones<sup>22</sup>. Entre las alternativas farmacológicas consideradas en pacientes con placas complejas se encuentran la anticoagulación oral crónica, el tratamiento hipolipemiente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) o incluso el tratamiento quirúrgico. Algunos estudios observacionales o retrospectivos han relacionado la anticoagulación crónica o el tratamiento hipolipemiente con una reducción del riesgo de fenómenos embólicos en el seguimiento o con una regresión de las placas en las pruebas de imagen<sup>37-40</sup>. Sin embargo, ningún estudio aleatorizado ha demostrado un claro beneficio y por ello no hay recomendaciones sólidas al respecto<sup>22, 23</sup>.

### **CAMBIOS EN LA CAPA MEDIA**

El envejecimiento normal se acompaña de una serie de cambios a nivel de la capa media que afectan a todos sus elementos constituyentes: fibras elásticas, colágeno y componente celular<sup>41</sup>. Dado que la capa media es la principal responsable de las propiedades mecánicas de la aorta, estos cambios progresivos pueden modificar el comportamiento mecánico de la aorta, disminuir la resistencia de la misma al estrés hemodinámico y favorecer el desarrollo de la dilatación aórtica.

Los cambios histológicos más relevantes observados en la capa media con la edad son:

#### **Necrosis quística de la media (degeneración mucoide):**

Este término fue introducido por Erdheim en 1929 y tradicionalmente se consideró el sustrato patológico de la disección aórtica<sup>42</sup>. En la descripción inicial de este patrón de lesión histológica se hacía referencia a la existencia de áreas de acumulación de material mucoide (basófilo) junto con una disminución focal en el número de elementos celulares<sup>42</sup>. Sin embargo, en la literatura a menudo se utiliza el

término para hacer referencia exclusivamente a la degeneración mucoide de la capa media<sup>43</sup>.

Estudios posteriores pusieron de manifiesto que esas regiones de acumulación de material basófilo de aspecto quístico no forman verdaderos quistes (ya que carecen de pared) y que únicamente constituyen vacíos estructurales que se rellenan de sustancia fundamental (condroitín sulfato) y que aparecen como consecuencia de la degeneración y fragmentación del resto de los elementos estructurales de la capa media, especialmente las fibras elásticas<sup>43, 44</sup>. Así mismo, también se ha podido comprobar que la disminución en los elementos celulares no responde a un proceso de necrosis<sup>4</sup>. Por todo ello el término “necrosis quística de la media”, aunque muy extendido, se considera incorrecto en la actualidad y debería ser sustituido por otros como degeneración mucoide o simplemente material mucoide.

Dos trabajos clásicos analizaron la prevalencia de esta lesión histológica en distintos grupos de edad así como su relación con otras variables como la presencia de hipertensión arterial<sup>43, 44</sup>. Carlson et al., estudiaron la histología de la aorta ascendente a partir de muestras obtenidas de necropsias de 250 pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 89 años. Los pacientes con patología aórtica conocida fueron excluidos del estudio<sup>44</sup>. La gravedad de las lesiones histológicas se graduó de 1 a 4 en función de la cantidad de material mucoide acumulado y del grado de fragmentación de las fibras elásticas acompañante. Conforme aumentaba la edad de los sujetos estudiados, se observaba un incremento progresivo en el porcentaje de pacientes que mostraban necrosis quística en la aorta ascendente<sup>44</sup>. Así, la prevalencia de la necrosis quística de la media en las dos primeras décadas de la vida fue del 10%, del 35% en la 5ª-6ª década de la vida y llegó a superar el 60% en los pacientes mayores de 70 años<sup>44</sup>. Además, para un mismo grupo de edad, la incidencia de necrosis quística fue superior en los pacientes con historia de hipertensión arterial<sup>44</sup>.

Schlatmann y Becker, en un trabajo sobre 100 necropsias de pacientes sin historia de patología aórtica también comprobaron como la incidencia de necrosis quística de la media aumentaba con la edad y afectaba de forma similar a todos los segmentos aórticos estudiados<sup>43</sup>.

Ante estos hallazgos, hoy en día se considera que este patrón de lesión histológica no es específico de los pacientes con disección u otras formas de patología aórtica, ni de determinadas enfermedades hereditarias como el síndrome de Marfan, sino que posiblemente constituye el resultado del envejecimiento y el desgaste hemodinámico que se produce a lo largo de la vida sobre la pared aórtica. Este desgaste podría ser mayor en presencia de determinados factores como la HTA.

#### **Fragmentación de las elásticas:**

Hoy sabemos que con los años, la concentración de elastina en la aorta disminuye sin que se modifique su contenido total<sup>41</sup>. Esto se produce como consecuencia del aumento de otros componentes de la capa media, especialmente el colágeno<sup>41</sup>. Además, se han descrito cambios en el contenido de determinados aminoácidos implicados en la formación de enlaces covalentes, lo que podría afectar a la estructura terciaria de la proteína y, en definitiva, a la estabilidad de las fibras elásticas, favoreciendo su fragmentación<sup>41</sup>.

En el trabajo de Schlatmann y Becker previamente mencionado, la prevalencia y el grado de la fragmentación elástica también aumentó con la edad y fue especialmente marcada en los sujetos con edad mayor a 40 años<sup>43</sup>. Además, los cambios eran más llamativos en la aorta ascendente y en el cayado, así como en las capas más internas de la capa media<sup>43</sup>. Tanto el aumento de la prevalencia con la edad como el patrón de distribución de esta lesión, llevó a los autores a sugerir que la fragmentación de las elásticas era consecuencia del estrés hemodinámico que sufre la pared aórtica de forma cíclica<sup>43</sup>. Además de este fenómeno de fatiga mecánica, existe la posibilidad de que la fragmentación de las elásticas se relacione también con un aumento en su degradación, como consecuencia de una alteración del equilibrio entre las metaloproteasas y sus inhibidores como se ha descrito en los aneurismas de aorta abdominal<sup>1,3</sup>.

### **Fibrosis:**

Llamamos fibrosis al aumento en el contenido de fibras colágenas en un tejido. Numerosos trabajos han puesto de manifiesto que el proceso de envejecimiento normal se asocia a un aumento en el contenido y la concentración de colágeno en la pared aórtica, especialmente a nivel de la capa media<sup>43, 45, 46</sup>. El grado de fibrosis no aumenta de forma proporcional a lo largo de toda la vida del sujeto, sino que tiene lugar fundamentalmente a partir de los 45 años<sup>4</sup>. Al igual que la fragmentación de las elásticas, la fibrosis afecta de forma más marcada a los dos tercios internos de la capa media y a los segmentos más proximales de la aorta torácica<sup>43</sup>.

### **Medionecrosis:**

Este término, incorrecto conceptualmente ya que no existe evidencia alguna de necrosis, hace referencia a la disminución de los elementos celulares de la capa media y es un patrón de lesión histológica descrito inicialmente por Gsell<sup>47</sup>. La pérdida de células musculares lisas suele ser focal y es más frecuente en pacientes hipertensos y mayores de 40 años<sup>48</sup>. Se cree que dicha pérdida de los elementos celulares es consecuencia de su reemplazamiento por colágeno, ya que es más marcado en las mismas zonas donde predomina la fibrosis<sup>43</sup>.

## **ANEURISMAS DE AORTA: GENERALIDADES**

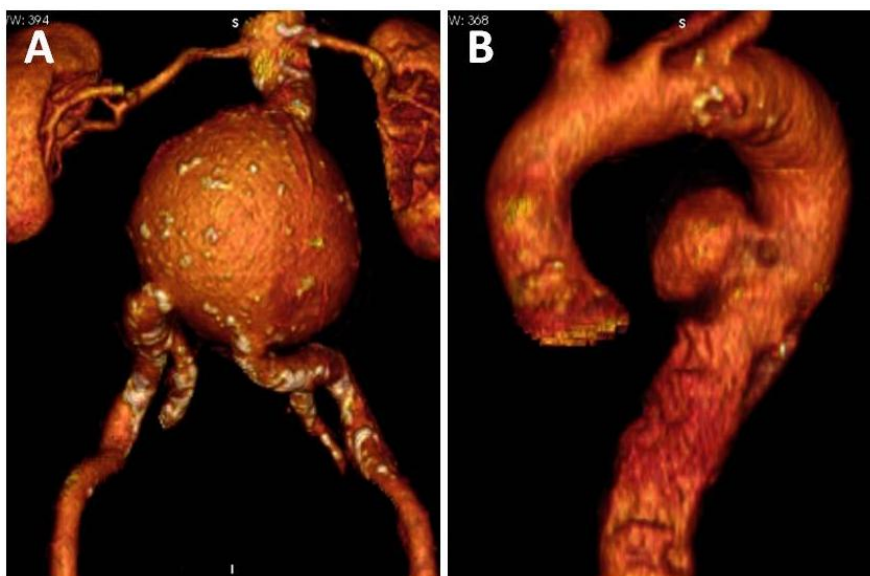
El término **aneurisma** hace referencia a una dilatación patológica e irreversible de la aorta, de extensión longitudinal variable y presente en uno o más segmentos aórticos<sup>1</sup>. Si bien no existe una definición universalmente aceptada, la más extendida establece la existencia de un aneurisma cuando el diámetro aórtico supera en un 50% el diámetro normal para el segmento aórtico considerado según la edad y la superficie corporal del paciente<sup>1, 49</sup>. En contraposición a un pseudoaneurisma, el segmento dilatado conserva las tres capas que constituyen en condiciones normales la pared arterial: íntima, media y adventicia<sup>1, 50</sup>.

A la hora de establecer el diagnóstico de aneurisma, la principal limitación es que existe poca información acerca de los diámetros considerados normales para las distintas arterias y de que éstos varían en función de la edad, sexo, superficie corporal y segmento considerado. Los diámetros de referencia son además diferentes para cada una de las técnicas de imagen que se utilizan habitualmente para la determinación del tamaño arterial. Por ello, dado que los aneurismas tienen un carácter focal, en ocasiones resulta útil comparar el diámetro observado en el segmento afecto con el diámetro de las regiones adyacentes.

Los aneurismas aórticos pueden afectar a cualquier segmento de la aorta y se clasifican en función de su localización, morfología y etiología<sup>1</sup>. La localización más frecuente es la aorta abdominal infrarrenal<sup>1,3</sup>. En ocasiones, coexisten en un mismo paciente aneurismas en distintas localizaciones, reflejo del carácter difuso de la aortopatía. Además, los aneurismas pueden presentar agregación familiar: hasta un 20% de los pacientes con un aneurisma de aorta abdominal tiene antecedentes familiares de aneurismas aórticos<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista morfológico se distinguen aneurismas *fusiformes* (los más frecuentes) y *saculares*. Los aneurismas fusiformes afectan de forma simétrica a toda la circunferencia aórtica, mientras que los saculares se caracterizan por constituir una dilatación circunscrita o localizada que afecta a una porción de dicha circunferencia (**figura 4**)<sup>1</sup>.

La mayor parte de los aneurismas son asintomáticos y se detectan de forma accidental en una prueba de imagen (radiografía de tórax, TC, RM o ETT) realizada por otro motivo<sup>1,3,50</sup>. La importancia del diagnóstico radica en el riesgo de rotura aórtica o disección, que será tanto mayor cuanto mayor sea el diámetro aórtico. Ambas complicaciones se caracterizan por una elevada morbilidad y pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad aórtica<sup>50</sup>. Además del diámetro aórtico, existen otros factores que determinan el riesgo de rotura (los antecedentes familiares, la etiología, la presencia de hipertensión arterial, el sexo y la localización).

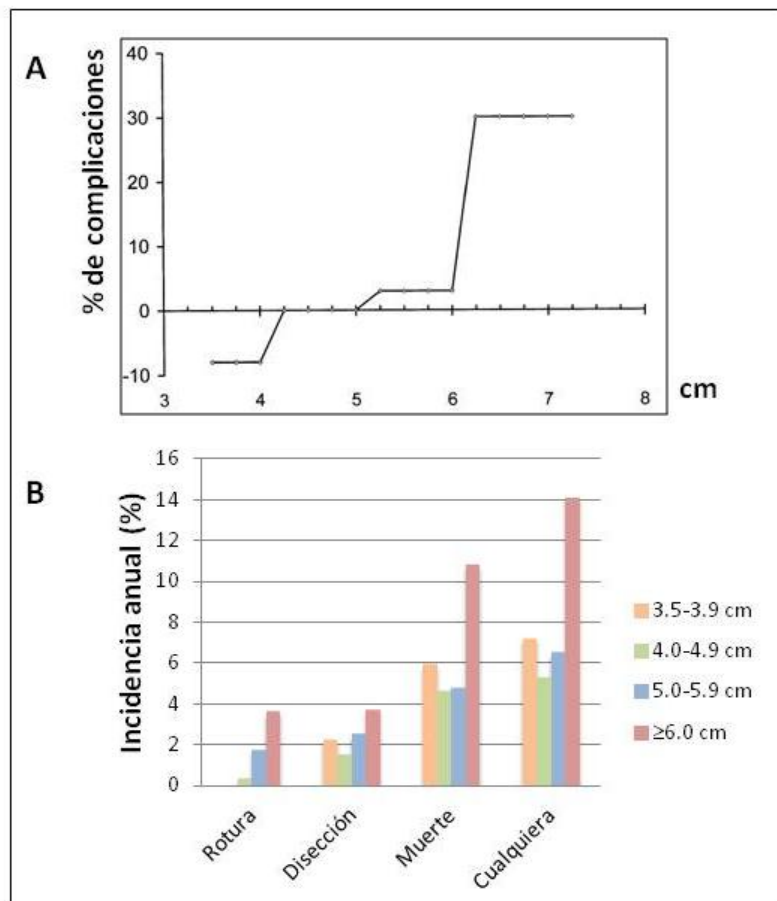


**Figura 4. Clasificación morfológica de los aneurismas de aorta. AngioTAC de aorta. A:** aneurisma fusiforme de la aorta abdominal infrarrenal. **B:** aneurisma sacular en la aorta torácica descendente.

Una vez hecho el diagnóstico, resulta crucial el seguimiento periódico del paciente con pruebas de imagen. El pilar fundamental en el tratamiento del aneurisma de aorta es la cirugía o el tratamiento endovascular y, aunque con algunas limitaciones, el principal criterio para llevar a cabo cualquiera de estas intervenciones es el diámetro aórtico. La cirugía está indicada cuando el aneurisma alcanza un diámetro considerado de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones (rotura o disección aórtica) (**figura 5**)<sup>51</sup>. Además del diámetro la indicación de cirugía también viene determinada por la etiología del aneurisma y el segmento aórtico afectado. En el caso de los aneurismas aórticos degenerativos o ateroscleróticos asintomáticos de la aorta ascendente, la recomendación actual es llevar a cabo la reparación quirúrgica cuando el diámetro aórtico máximo supere los 55 mm<sup>50</sup>. En determinados subgrupos de pacientes, especialmente aquellos con enfermedades hereditarias del tejido conectivo, se consideran diámetros inferiores<sup>50, 52</sup>.

Los datos epidemiológicos disponibles acerca de la incidencia y la prevalencia de los aneurismas aórticos son escasos e inexactos por varias razones: imprecisión en la definición de aneurisma, prevalencia desconocida de los casos asintomáticos, sesgos de selección y mala clasificación de muchos de los casos mortales (principalmente

como cardiopatía isquémica)<sup>53</sup>. Los aneurismas de aorta aparecen como la decimotercera causa de muerte en EEUU<sup>54</sup>. En nuestro país, no se dispone de estadísticas precisas. Son más frecuentes en los varones y su incidencia aumenta con la edad<sup>1,3</sup>. Ésta parece haber aumentado en las últimas décadas debido, al menos en parte, a la mayor disponibilidad y exactitud diagnóstica de las pruebas de imagen y a una búsqueda más sistemática de esta entidad<sup>1, 54</sup>. Es probable que los datos disponibles reflejen además un aumento real en la incidencia de esta patología y que esta tendencia se incremente en los próximos años debido al envejecimiento progresivo de la población<sup>50</sup>.



**Figura 5. Riesgo de complicaciones aórticas y diámetro aórtico. A:** Riesgo global en % (a lo largo de la vida) de complicaciones aórticas en función del diámetro en cm (aorta ascendente). A partir de un diámetro de 6 cm el riesgo se incrementa de forma significativa. **B:** Riesgo anual de las diferentes complicaciones aórticas en función del diámetro. *Modificado de Elefteriades. Ann Thorac Surg 2002;74:S1877-80.*

## ANEURISMAS DE AORTA TORÁCICA

Los aneurismas de aorta torácica son menos frecuentes que los aneurismas de aorta abdominal y se clasifican en función de su localización. Esta distinción tiene gran relevancia ya que existen importantes diferencias en cuanto a etiología, historia natural y tratamiento<sup>1</sup>. La localización más frecuente de los aneurismas de aorta torácica es la aorta ascendente (60%), seguida de la aorta torácica descendente (40%), el arco aórtico (10%) y los aneurismas toracoabdominales (10%)<sup>1</sup>. El término toracoabdominal hace referencia a aneurismas de la aorta torácica descendente que se extienden a la aorta infradiafragmática. La mayoría de los aneurismas de aorta torácica son de morfología fusiforme<sup>1</sup>.

Su incidencia se estima en torno a 6 casos por cada 100.000 habitantes/año y se presentan especialmente a partir de la sexta y séptima décadas de la vida<sup>1, 55</sup>. Al igual que los aneurismas de otras localizaciones, son de 2 a 4 veces más frecuentes en los varones<sup>55</sup>.

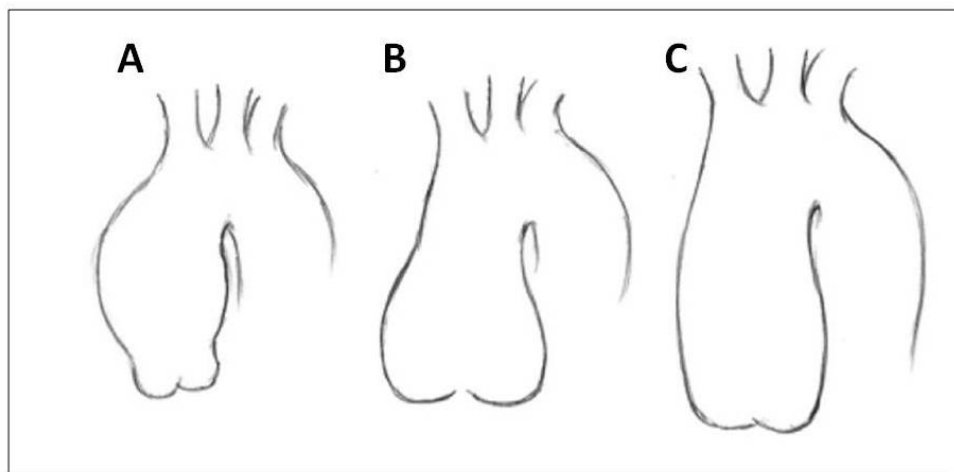
A diferencia de los aneurismas de la aorta abdominal (en su mayoría ateroscleróticos o degenerativos), los aneurismas de aorta torácica presentan una etiología mucho más variada y diferente en función de los segmentos considerados.

Los aneurismas de la **aorta torácica descendente** se consideran en su mayoría ateroscleróticos y se acompañan generalmente de lesiones ateromatosas en su interior o en los segmentos aórticos adyacentes. Los factores de riesgo ateroscleróticos clásicos (HTA, tabaquismo, dislipemia...etc) se asocian también al desarrollo de la dilatación aórtica. Desde el punto de vista molecular, la dilatación aórtica es consecuencia de un proceso degenerativo de la capa media en el que intervienen la inflamación crónica de la pared aórtica y un aumento de la expresión local de enzimas proteolíticas, que finalmente conducen a la destrucción de la matriz extracelular<sup>1</sup>.

La mayoría de los aneurismas de la **aorta ascendente** se relacionan con el desarrollo progresivo de cambios degenerativos en la capa media que incluyen la pérdida focal de células musculares lisas, la degeneración de las fibras elásticas y la aparición de espacios acelulares ("quísticos") constituidos por un acúmulo de



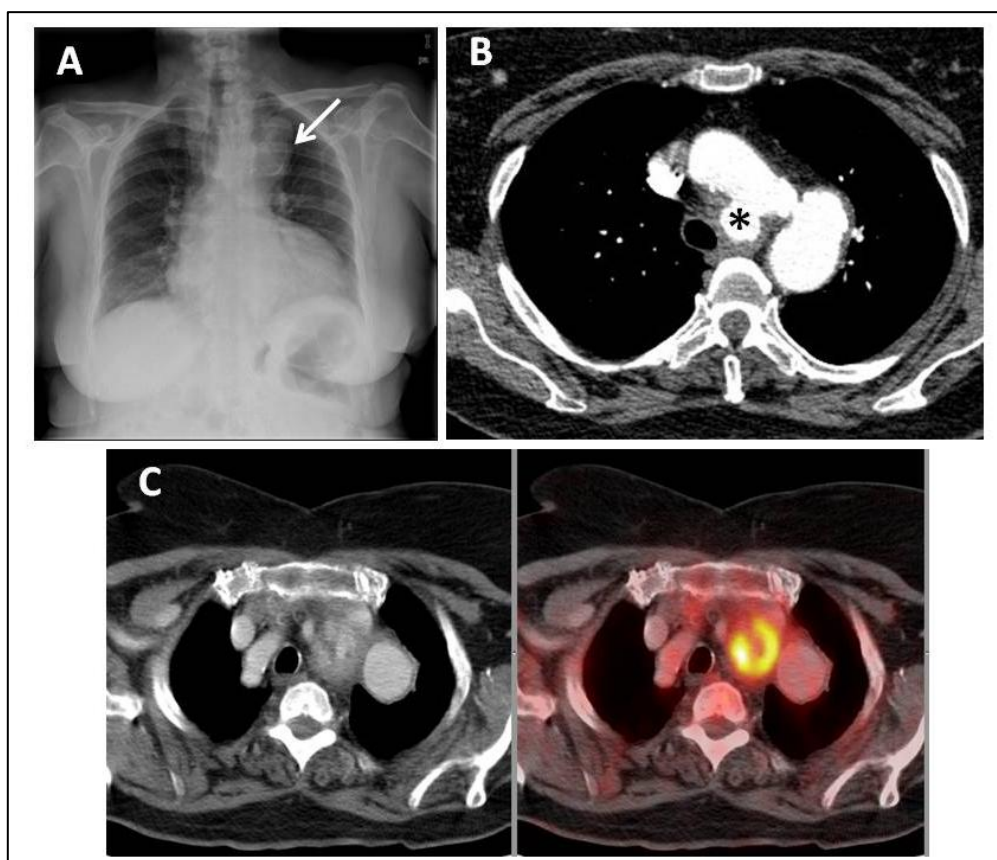
proteoglicanos<sup>50</sup>. Este patrón histológico, conocido como *degeneración quística de la media*, determina un debilitamiento progresivo de la pared aórtica y favorece el desarrollo de la dilatación arterial<sup>50</sup>. En los últimos años, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de los mecanismos moleculares que conducen al desarrollo de esta lesión histológica, especialmente en el seno de algunas enfermedades hereditarias del tejido conectivo (especialmente el Síndrome de Marfan), y es posible que esto modifique el tratamiento y la historia natural de estas enfermedades en un futuro cercano<sup>56</sup>. En general, se acepta que la aterosclerosis y los factores de riesgo ateroscleróticos, juegan un papel causal poco importante en la dilatación de la aorta ascendente<sup>57</sup>. En función de las regiones de la aorta ascendente a las que afecte la dilatación se pueden establecer distintos tipos morfológicos (**figura 6**)<sup>3</sup>.



**Figura 6. Patrones morfológicos en aneurismas de aorta ascendente. A: Aneurisma supracoronario**, con afectación exclusiva de la aorta ascendente con diámetros y morfología de la raíz aórtica conservados. **B: Ectasia anuloaórtica o aneurisma piriforme**, caracterizado por la dilatación del anillo aórtico y raíz aórtica. Este patrón es típico del Síndrome de Marfan y es el que con más frecuencia se acompaña de insuficiencia valvular por un defecto de coaptación de los velos aórticos. **C: Dilatación difusa o tubular**, que muestra afectación difusa de todos los segmentos de la aorta ascendente. *Modificado de Hurst's the Heart, 12th edition.*

Los aneurismas que afectan exclusivamente al arco aórtico son excepcionales y con frecuencia de tipo sacular. Generalmente, el arco aórtico se ve afectado por la extensión de un aneurisma de la aorta ascendente o de la descendente compartiendo, por tanto, su etiología<sup>1,3</sup>.

Una pequeña proporción de los aneurismas de la aorta torácica aparecen en el seno de enfermedades inflamatorias (aortitis), ya sean de etiología infecciosa (aortitis sífilítica, aortitis tuberculosa o bacteriana) o autoinmune (arteritis de células gigantes, enfermedad de Takayasu, espondiloartropatías, enfermedad de Behçet...)<sup>1, 3</sup>. Los aneurismas infecciosos o micóticos, son con mayor frecuencia saculares y pueden aparecer en el seno de un aneurisma de otra etiología<sup>3</sup>. *Staphylococcus*, *Salmonella* y *Pseudomonas* son las especies más frecuentemente asociadas a la aortitis bacteriana<sup>3</sup>.



**Figura 7. Aneurismas saculares múltiples en el cayado de origen inflamatorio (vasculitis autoinmune).** A: Radiografía de tórax posteroanterior donde es evidente la existencia de ensanchamiento mediastínico, consecuencia de la presencia de varios aneurismas en el cayado aórtico. B: Tomografía computerizada, corte transversal a nivel del cayado aórtico. El \* señala uno de los aneurismas saculares que presentaba la paciente en este segmento aórtico. C: Imagen de PET-TC, donde se puede observar captación del radiotrazador en las paredes del aneurisma mostrado en B. Este hallazgo es propio de los aneurismas de etiología inflamatoria.

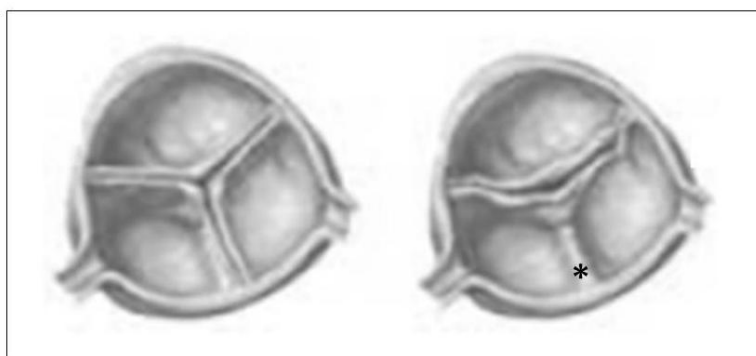
## ETIOLOGÍA DE LOS ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE

Desde el punto de vista clínico resulta útil clasificar los aneurismas de aorta ascendente según tengan o no una incidencia familiar (*aneurismas familiares o aneurismas esporádicos*). Los aneurismas familiares pueden a su vez aparecer de forma aislada (aneurismas familiares no sindrómicos) o acompañados de otras manifestaciones fenotípicas (aneurismas familiares sindrómicos)<sup>56, 58, 59</sup>. La **tabla 1** resume las principales enfermedades relacionadas con la aparición de aneurismas de aorta.

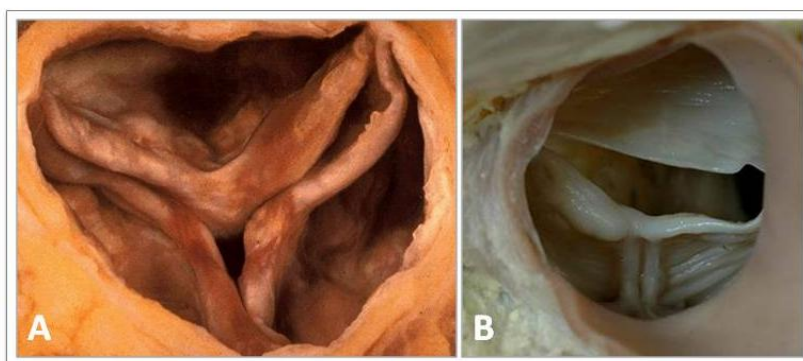
Tabla 1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LOS ANEURISMAS DE AORTA ASCENDENTE	
<b>ANEURISMAS ESPORÁDICOS</b>	
<b>1. Degenerativos (ateroscleróticos)</b>	
<b>2. Enfermedades inflamatorias</b>	<i>Arteritis de Takayasu</i> <i>Arteritis de células gigantes</i> <i>Enfermedad de Béhçet</i> <i>Espondilitis Anquilosante</i>
<b>3. Enfermedades infecciosas (aortitis)</b>	<i>Aortitis sífilítica</i> <i>Aortitis tuberculosa</i> <i>Aortitis bacteriana</i>
<b>ANEURISMAS FAMILIARES</b>	
<b>1. Sindrómicos</b>	<i>Síndrome de Marfan</i> <i>Fenotipo MASS</i> <i>Aracnodactilia Contractural Congénita</i> <i>Síndrome de Shprintzen-Goldberg</i>
1.1. Fibrilinoopatías	
1.2 No fibrilinoopatías	<i>Síndrome de Ehlers-Danlos</i> <i>Síndrome de Loeys-Dietz</i> <i>Síndrome de Noonan</i> <i>Síndrome de Turner</i>
<b>2. No sindrómicos</b>	<b><i>Válvula aórtica bicúspide</i></b> <i>Aneurismas y disecciones familiares</i>

## CONCEPTO Y ANATOMÍA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la cardiopatía congénita más frecuente y tiene su origen en la formación anómala de los velos valvulares aórticos durante el desarrollo embrionario<sup>60-62</sup>. A diferencia de una válvula aórtica normal o trivalva (VAT), que consta de tres velos, la VAB está constituida por dos velos de tamaño desigual. El velo de mayor tamaño generalmente muestra un rafe central y se forma como resultado de la fusión de dos de los velos embrionarios en un velo único anómalo<sup>63</sup>. Más raramente, los velos son simétricos o no se observa el rafe. Las **figuras 8 y 9** muestran el aspecto macroscópico típico de una VAB.

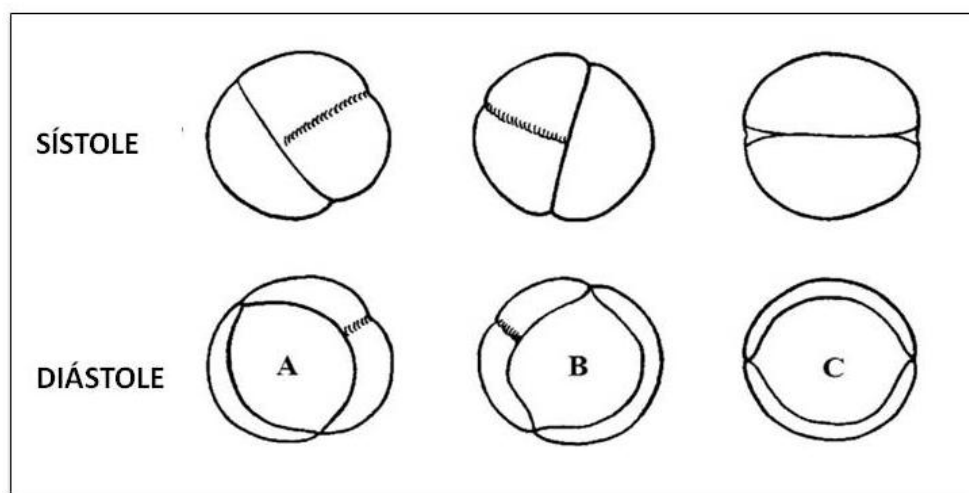


**Figura 8. Dibujo que muestra el aspecto macroscópico de una válvula aórtica bicúspide.**  
**A:** Válvula aórtica normal (trivalva) donde se observan tres velos y tres comisuras. **B:** Válvula aórtica bicúspide caracterizada por la presencia de dos velos y dos comisuras.  
\* rafe (línea de fusión de los velos).



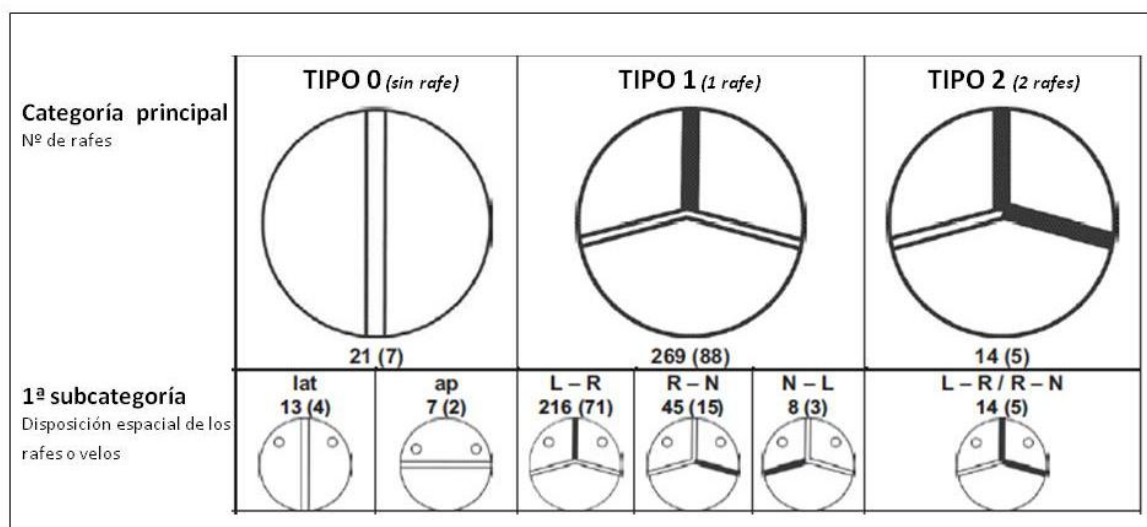
**Figura 9. Vista macroscópica de la válvula aórtica desde la aorta ascendente.** Esta visión es similar a la que tiene el cirujano en el campo quirúrgico. **A:** válvula aórtica tricúspide. **B:** válvula aórtica bicúspide, con rafe.

Existen distintos patrones morfológicos de VAB en función de la disposición de los velos y de las comisuras (**figura 10**)<sup>60, 63-65</sup>. Una de las clasificaciones clásicas más extendida fue descrita por Brandenburg et al. en 1983, a partir de la valoración ecocardiográfica de la morfología valvular de una serie quirúrgica retrospectiva<sup>65</sup>. La mayoría (75%) de las VAB son consecuencia de la fusión de los velos coronarios izquierdo y derecho, de forma que la válvula muestra dos velos en disposición anteroposterior y dos comisuras, izquierda y derecha (patrón A); la comisura anterior está entre las 9 y las 10 horas de las agujas del reloj y la posterior suele quedar entre las 4 y las 5 horas<sup>60, 64, 65</sup>. En el resto de los casos, los velos tienen una disposición lateral con dos comisuras, anterior y posterior<sup>64</sup>. El patrón B se produce cuando la fusión afecta a los velos coronario derecho y no coronario. La fusión de los velos coronario izquierdo y no coronario (patrón C) representa la variante menos frecuente. Cuando los velos tienen una disposición anteroposterior, los ostia coronarios nacen del velo anterior, mientras que en el caso de que sean laterales, las arterias coronarias arrancan del aspecto más anterior de cada velo. En la mayoría de los casos, la raíz aórtica de los pacientes con VAB tiene tres senos de Valsalva<sup>64</sup>.



**Figura 10. Clasificación morfológica clásica de la VAB.** En la figura se muestra en forma esquematizada el aspecto de la válvula en el plano ecocardiográfico paraesternal eje corto. En la clasificación clásica se distinguen tres tipos morfológicos en función de los velos fusionados y la disposición de las comisuras. **PATRÓN A:** la comisura posterior se sitúa entre las 4 y las 5 h del reloj y la anterior a las 9 y las 10 h del reloj. Este patrón se caracteriza por un velo anterior discretamente mayor (consecuencia de la fusión de los velos coronario derecho e izquierdo), generalmente con un rafe, y un velo posterior de menor tamaño. **PATRÓN B:** la comisura anterior se sitúa entre la 1 y las 2 horas del reloj y la posterior generalmente a las 6 horas, de tal forma que los velos tienen una localización lateral, siendo el derecho el de mayor tamaño. **PATRÓN C:** las comisuras se sitúan respectivamente a las 3 y a las 9 horas del reloj, con dos velos (anterior y posterior). Modificado de Brandenburg et al. *Am J Cardiol* 1983;51:1469-73

Más recientemente Sievers et al. han propuesto una clasificación morfológica más completa de la VAB, basada en una serie quirúrgica de pacientes más amplia<sup>66</sup>. Una ventaja importante de esta clasificación es que tiene implicaciones terapéuticas en cuanto a la elección de la técnica quirúrgica óptima y que los distintos tipos morfológicos se correlacionan con el espectro de anomalías asociadas observadas. En ella, los fenotipos valvulares son descritos de acuerdo a tres criterios: el número de rafes (categoría principal) y dos subcategorías, representadas por la posición espacial de los velos o rafes y el estado funcional de la válvula<sup>66</sup>. El número de rafes, criterio fundamental para la descripción morfológica de la válvula, define el “tipo” de VAB. La VAB “pura” o tipo 0, es aquella que no tiene rafe y presenta dos velos o cúspides y dos comisuras completamente desarrolladas, con un tamaño simétrico de ambos velos. Los tipos 1 y 2 tienen 1 y 2 rafes, respectivamente, que son el resultado de la fusión de unos velos insuficientemente desarrollados o hipoplásicos<sup>66</sup>. La primera subcategoría hace referencia a la disposición espacial del borde libre de los velos (en el tipo 0) o de los rafes (en los tipos 1 y 2). En el caso de los tipos 1 y 2, la orientación espacial del rafe se define en relación a los senos de Valsalva. Así una válvula tipo 1, L/R representa una VAB con un único rafe en la que éste se encuentra entre los senos de Valsalva izquierdo y derecho. Por último, para la segunda subcategoría (estado funcional de la válvula) son posibles los siguientes valores: predominio de insuficiencia (I), predominio de estenosis (S), doble lesión de semejante cuantía (B) y ausencia de anomalía funcional (No)<sup>66</sup>. La **figura 11** recoge de forma esquemática las distintas variantes valvulares observadas por estos autores en su serie. Es importante tener en cuenta que la figura muestra la válvula aórtica tal y como es vista por el cirujano cardiaco en el campo quirúrgico. La VAB pura fue la variante morfológica menos observada y las VAB tipo 1 (con un rafe) las más prevalentes. La dilatación aneurismática se encontró más frecuentemente en las VAB tipo 2 (dos rafes)<sup>66</sup>.



**Figura 11. Clasificación morfológica de la VAB propuesta por Sievers et al.** El esquema representa una visión superior de la VAB. Los trazos gruesos representan los rafes. Los números muestran las frecuencias absolutas y porcentajes (entre paréntesis) con que dichas variantes fueron observadas en su serie quirúrgica. La categoría principal hace referencia a la presencia o no de rafe y a su número. La primera subcategoría hace referencia de la disposición espacial de los velos (en las válvulas sin rafe o tipo 0) o de los rafes (tipos 1 y 2). La clasificación incorpora además una segunda subcategoría (no mostrada en la figura) que describe el estado funcional de la válvula. Obsérvese que la más frecuente (71%) fue la tipo 1 con fusión de los velos coronarios derecho e izquierdo. **lat:** lateral; **ap:** anteroposterior; **L:** velo izquierdo (left); **R:** velo derecho (right); **N:** velo no coronario. *Modificado de Sievers et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:1226-33.*

## ETIOPATOGENIA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

Si bien existe acuerdo en que la VAB es el resultado de una alteración en el proceso de valvulogénesis durante el desarrollo embrionario, no se conocen con exactitud los mecanismos implicados<sup>60, 61, 63</sup>.

Las teorías iniciales, defendían que el aspecto de la válvula era resultado de una separación incompleta de los velos, que sería consecuencia de anomalías en el flujo de sangre a su través en los estadios iniciales del desarrollo embrionario. Sin embargo, hipótesis más recientes, basadas en hallazgos histológicos, en estudios genéticos y en modelos animales, relacionan la VAB con anomalías de base genética en los procesos de migración y señalización celular<sup>63</sup>.

El desarrollo valvular es un proceso complejo en el que intervienen las células endoteliales del tubo cardiaco primitivo así como otros tipos celulares entre los que se encuentran las células de la cresta neural<sup>67-70</sup>. Tanto las válvulas aurículo-ventriculares

como las válvulas semilunares derivan de unas prominencias o cojinetes que aparecen en la superficie interna del tubo cardiaco, una vez plegado<sup>67-70</sup>. En la formación de éstas, son fundamentales los procesos de proliferación y diferenciación de las células endoteliales en células mesenquimales (transformación endotelio-mesenquimal), así como los procesos de migración de las células de la cresta neural<sup>67-70</sup>. Tanto la válvula aórtica como los segmentos iniciales de la aorta (raíz aórtica, aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas) comparten un origen embrionario común. La frecuencia con la que la VAB coexiste con otras malformaciones cardiacas (como la coartación de aorta), sugiere que ambas comparten una etiopatogenia común y que pueden ser resultado de una anomalía global en los procesos de diferenciación y migración celular durante la embriogénesis<sup>71</sup>. En las primeras fases del desarrollo embrionario, determinadas poblaciones celulares de la cresta neural inician un proceso migratorio e invaden sucesivamente los arcos faríngeos tercero, cuarto y sexto. Los arcos faríngeos IV y VI dan lugar al cayado aórtico y al *ductus arteriosus*, mientras que del tercer arco derivan las arterias carótidas. Las células de la cresta neural son fundamentales también para la correcta división del tracto de salida y forman la capa media de la aorta<sup>71</sup>. El desarrollo de los arcos IV y VI es simultáneo en el periodo embrionario lo que explica la frecuencia con la que coexisten anomalías en las estructuras derivadas de los mismos. El hecho de que el III arco faríngeo se desarrolle en una etapa más temprana explicaría por qué la coincidencia con anomalías carotídeas es menos frecuente<sup>71</sup>.

Otros autores sugieren que alteraciones en la composición de la matriz extracelular podrían ser también la causa de una valvulogénesis anómala<sup>62</sup>. Las proteínas de la matriz extracelular constituyen un andamiaje fundamental para los procesos de migración celular durante el desarrollo embrionario y participan activamente en los procesos de señalización célula-célula implicados en la diferenciación celular<sup>63</sup>. De forma análoga a lo que ocurre en otras enfermedades aórticas (como el Síndrome de Marfan), la deficiencia en alguna proteína estructural de la matriz extracelular podría impedir una adecuada formación de los velos aórticos<sup>62</sup>.

Otro aspecto interesante en relación a la etiopatogenia de la VAB es el hecho de que los distintos patrones morfológicos podrían representar anomalías diferentes



en el proceso de valvulogénesis. Fernández et al., estudiaron la valvulogénesis aórtica en dos modelos animales diferentes: ratones knock-out para el gen de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y hamsters, ambos con alta prevalencia de VAB<sup>72</sup>. Las VAB de los ratones eran siempre consecuencia de la fusión de los velos derecho y no coronario y se producían por un desarrollo anómalo de los cojinetes endocárdicos como consecuencia de una alteración en el proceso de transformación endotelio-mesenquimal<sup>72</sup>. Sin embargo, las VAB observadas en los hamsters se producían por fusión de los velos coronarios derecho e izquierdo y se creen relacionadas con un defecto el proceso de migración de las células de la cresta neural<sup>72</sup>. Estos autores sugieren que posiblemente, estas diferencias en la etiopatogenia traducen la existencia de distintos defectos genéticos en cada uno de los casos<sup>72</sup>.

## **GENÉTICA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE**

Aunque la mayoría (> 80%) de los pacientes portadores de una VAB carecen de historia familiar y se consideran esporádicos, múltiples estudios han puesto de manifiesto la existencia de agregación familiar<sup>73-80</sup>. De hecho, la prevalencia de esta anomalía entre los familiares de primer grado de los pacientes portadores de una VAB es casi 10 veces superior a la observada en la población general<sup>75-77, 80</sup>. Los pedigrís analizados sugieren un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta<sup>74, 78, 79</sup>. Sin embargo, este patrón no explicaría algunos hallazgos epidemiológicos como la preponderancia del sexo masculino en la mayoría de las series publicadas en la literatura. Por ello, es probable que al igual que ocurre en otras enfermedades cardiovasculares hereditarias, la valvulopatía aórtica bicúspide esté relacionada con mutaciones en diferentes genes con distintos patrones de herencia (heterogeneidad genética)<sup>75</sup>. Esta agregación familiar justifica la recomendación existente en las principales guías de práctica clínica a favor del screening sistemático de los familiares de primer grado de todo paciente portador de una VAB<sup>50, 52</sup>. Sin embargo, es importante aclarar que a día de hoy no existen estudios que evalúen la efectividad o la coste-efectividad de estos programas de detección precoz<sup>52</sup>. Otro aspecto interesante que ha puesto de manifiesto un estudio más

reciente es el hecho de que la dilatación aórtica, que a menudo presentan los pacientes con VAB, puede aparecer como rasgo independiente en algunas de estas familias<sup>81</sup>. Biner et al., estudiaron 49 pacientes con VAB y 135 familiares de primer grado. La prevalencia de VAB entre los familiares de primer grado fue del 9,4% y la de dilatación aórtica del 32%. Lo más llamativo es que un 27% de los familiares cuya válvula era tricúspide mostraban dilatación aórtica, porcentaje muy superior al observado en los controles<sup>81</sup>.

Hasta la fecha, los estudios de ligamiento han permitido identificar varios loci relacionados con la transmisión familiar de la VAB, especialmente en aquellas familias en las que existen además aneurismas de aorta. Loscalzo et al., encontraron que en algunas de estas familias coexistían diferentes fenotipos, de forma que algunos miembros afectados presentaban únicamente aneurismas de aorta, con una válvula aórtica normal y otros presentaban ambas anomalías. Estos hallazgos apoyan la teoría de un origen genético común pero con un patrón de herencia que exhibe expresividad variable<sup>78</sup>. La existencia de una penetrancia incompleta y una expresividad variable, constituye una de las principales limitaciones a la hora de identificar posibles genes causales en los pacientes con VAB familiar y dificulta el análisis de la cosegregación. Entre los loci identificados destacan el 15q, 18q, 5q y 13q, aunque los genes concretos no han sido aún identificados<sup>82, 83</sup>.

Por otro lado, algunos modelos animales han puesto de manifiesto anomalías en distintas vías de señalización implicadas en la valvulogénesis y han permitido identificar varios genes candidatos<sup>67-70, 84</sup>.

Entre ellos, destacan las anomalías en la vía de señalización NOTCH. Esta vía, ampliamente conservada en distintas especies, está implicada en múltiples procesos de señalización célula-célula que regulan la diferenciación celular no solo durante la embriogénesis, sino también en la vida postnatal<sup>67, 70</sup>. El gen NOTCH-1, localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q34.3), codifica para el tipo 1 de una familia de proteínas transmembrana, de la que existen cuatro variantes en mamíferos (NOTCH 1 a 4)<sup>67, 70</sup>. Las mutaciones en distintos elementos de esta vía de señalización han sido relacionadas, en modelos animales, con defectos en la valvulogénesis aórtica (VAB), en

la trabeculación ventricular (miocardiopatía no compactada) y en la degeneración (calcificación) valvular aórtica acelerada postnatal<sup>67, 70, 85</sup>. Estos hallazgos en modelos animales han podido ser corroborados en un pequeño número de pacientes con VAB u otras anomalías como la coartación de aorta o el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico<sup>86-89</sup>. Además, en un trabajo más reciente se ha puesto de manifiesto la existencia de cierta correlación genotipo-fenotipo entre las familias portadoras de mutaciones en el gen NOTCH-1<sup>90</sup>. Las mutaciones en este gen fueron encontradas principalmente en aquellos pacientes que presentaban una VAB disfuncionante (estenótica o insuficiente) con calcificación importante y baja prevalencia de dilatación aórtica, mientras que ninguna de las familias estudiadas con VAB no calcificada y alta prevalencia de aneurisma de aorta eran portadoras de mutaciones en este gen<sup>90</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, los ratones portadores de mutaciones en el gen de la eNOS también muestran una mayor tendencia a desarrollar VAB, lo que sugiere que la producción endotelial de óxido nítrico juega un papel importante en la valvulogénesis<sup>69</sup>. Lee et al., analizaron los corazones de 12 ratones deficientes en eNOS y los compararon con los de 26 ratones sin dicha alteración genética. Cinco de los 12 ratones deficientes en eNOS (42%) eran portadores de una VAB, mientras que ninguno de los ratones sanos presentaba dicha anomalía<sup>69</sup>. El mecanismo último por el cual el déficit de óxido nítrico durante la valvulogénesis conduce al desarrollo de una VAB no ha sido dilucidado y hasta el momento, tampoco se ha demostrado esta asociación en humanos<sup>69</sup>.

Otro de los genes candidatos ha sido el GATA5, que se expresa de forma muy abundante en las células endoteliales cardíacas durante el desarrollo embrionario<sup>68</sup>. En un trabajo reciente realizado en un modelo animal de ratón, se pudo comprobar que aproximadamente un 25% de los ratones deficientes en ambas copias del gen, desarrollaron VAB además de otras anomalías en el desarrollo cardíaco (hipoplasia ventricular con hipertrofia compensatoria postnatal)<sup>84</sup>. Todas las VAB observadas en estos ratones fueron el resultado de la fusión de los velos coronarios derecho e izquierdo<sup>84</sup>. La delección del gen GATA5 no afectó a los procesos de proliferación de las células endoteliales ni a la formación de los cojinetes endocárdicos, pero sí a los procesos de diferenciación de estas células en células mesenquimales. Además, estos

estudios han puesto de manifiesto la existencia de una importante interacción funcional con la vía de señalización NOTCH<sup>84</sup>. Recientemente, un grupo australiano ha encontrado mutaciones en GATA5 en un número reducido de pacientes portadores de una VAB no relacionados familiarmente. Si bien los datos son muy limitados, las mutaciones en este gen podrían asociarse a una mayor prevalencia de dilatación aórtica<sup>91</sup>.

Este mismo año, un grupo italiano ha documentado por primera vez mutaciones puntuales en el gen *FBN1* en dos pacientes no relacionados que eran portadores de VAB y presentaban dilatación aórtica<sup>92</sup>. Las mutaciones en este gen, que codifica la fibrilina, se relacionan sobre todo con el síndrome de Marfan. De hecho, más del 95% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de esta enfermedad son portadores de una mutación en este gen. Sin embargo, ninguno de estos dos pacientes presentaba otros rasgos fenotípicos propios de esta enfermedad. Debido a la alta frecuencia en la población de VAB y a la gran variabilidad clínica del Síndrome de Marfan no se puede descartar que este hallazgo sea fruto de una casualidad.

En ningún paciente portador de VAB se han identificado de momento mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2* (receptores del factor de crecimiento TGF- $\beta$ ) implicados en el desarrollo de aneurismas de aorta en otros síndromes hereditarios<sup>93</sup>.

## **EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE**

Los primeros datos acerca de la prevalencia de esta enfermedad en la población general proceden de estudios necrópsicos. Más recientemente, el desarrollo de las técnicas de imagen, especialmente de la ecocardiografía, ha mejorado nuestro conocimiento acerca de la epidemiología de esta entidad<sup>60</sup>. Se acepta que la prevalencia se sitúa entre 0.5-2% de la población general<sup>94</sup>. En la mayoría de las series se observa un predominio del sexo masculino, con una relación 2-3:1<sup>94</sup>. Además, la VAB es especialmente frecuente en determinados subgrupos de población como los

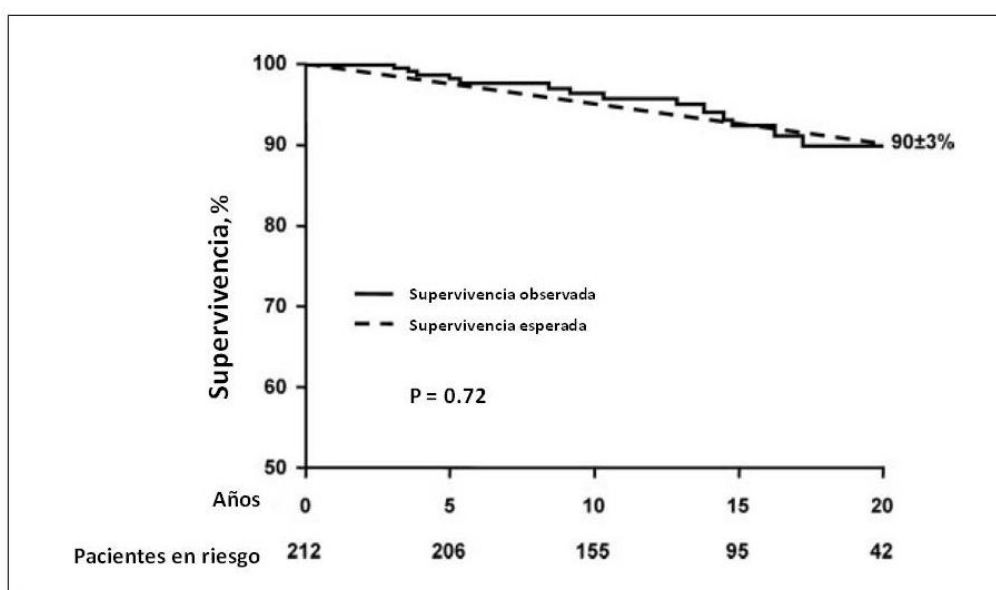
pacientes con coartación de aorta, donde la prevalencia es superior al 50%, y las pacientes con Síndrome de Turner, donde alcanza el 30%<sup>60, 61</sup>.

Además de por su frecuencia, la VAB es una entidad clínicamente importante por la posibilidad de que se acompañe de otras malformaciones cardiovasculares congénitas y por el riesgo de desarrollar complicaciones valvulares (estenosis o insuficiencia aórtica), dilatación aórtica o endocarditis infecciosa<sup>60, 62, 63</sup>. Las estimaciones de la frecuencia de estas complicaciones están condicionadas por las características de la población estudiada y el método diagnóstico utilizado. Los datos procedentes de las series iniciales, en su mayoría series de autopsias, posiblemente sobreestiman la incidencia de estos eventos por incluir una población de pacientes muy seleccionada, procedente de hospitales terciarios y que ya habían presentado alguna de estas complicaciones. Recientemente se han publicado los hallazgos de dos series prospectivas, donde se incluyeron pacientes asintomáticos, que probablemente reflejen de forma más real la historia natural y el pronóstico de los pacientes portadores de una VAB<sup>94, 95</sup>.

Michelena et al., estudiaron todos los pacientes diagnosticados de VAB mediante ecocardiografía en la Clínica Mayo (Minnesota) entre 1980 y 1999<sup>94</sup>. Se incluyeron un total de 212 pacientes, todos ellos asintomáticos en el momento del diagnóstico, con función ventricular normal y que presentaban función valvular normal o casi normal (ausencia de estenosis o insuficiencia de grado superior a leve). Al igual que en series previas, encontraron un predominio del sexo masculino (65%). La edad media al diagnóstico fue de 32 años y el 15% de los pacientes presentaban otra anomalía cardíaca asociada, siendo la coartación de aorta la más frecuente. Tras un seguimiento medio de 15 años, la supervivencia global de los portadores de VAB fue similar a la de la población general y no se produjo ningún fallecimiento relacionado con patología aórtica (rotura o disección aórtica) (**Figura 12**). Sin embargo, la presencia de una VAB se asoció a una morbilidad significativamente superior a la de la población general: casi un cuarto de los pacientes precisaron cirugía valvular aórtica a lo largo del seguimiento (mayoritariamente por estenosis aórtica) y un 40% presentó algún tipo de complicación médica o quirúrgica. La incidencia de endocarditis y de disección aórtica fue inferior a la documentada en series previas. Los principales determinantes de la

evolución de los pacientes fueron la edad y la presencia de cambios degenerativos a nivel valvular en el momento del diagnóstico<sup>94</sup>.

Tzemos et al. estudiaron 642 pacientes adultos asintomáticos (edad media 31 años) diagnosticados de VAB aislada mediante ecocardiografía entre 1994 y 2001<sup>95</sup>. El objetivo del estudio era determinar la incidencia y los predictores del desarrollo de complicaciones cardiovasculares. La mediana de seguimiento fue de 8 años (rango de 2 a 26 años). La mortalidad estimada fue de 0,3%/paciente-año y no difirió significativamente de la estimada en la población general. La supervivencia media global a los 5 y 10 años fue del 97% y del 96%, respectivamente. Sin embargo, la presencia de una VAB se asoció a morbilidad importante. A lo largo del seguimiento 161 pacientes (25%) presentaron alguno de los eventos desfavorables analizados (necesidad de cirugía valvular o aórtica, muerte de origen cardiovascular, ingreso por insuficiencia cardíaca o complicaciones aórticas). De todos ellos, el más frecuente fue la necesidad de cirugía valvular (121 pacientes), especialmente por el desarrollo de estenosis valvular severa sintomática. A pesar de que casi un 50% de los pacientes desarrolló dilatación aórtica a lo largo del seguimiento, la incidencia de disección aórtica fue también muy baja (0,1%/paciente-año)<sup>95</sup>.



**Figura 12. Supervivencia global tras el diagnóstico en pacientes con VAB sin disfunción valvular significativa.** La supervivencia observada es similar a la de la población general. Modificado de Michelena et al. *Circulation* 2008;117:2776-84.

## VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y ANOMALÍAS ASOCIADAS

Aunque la VAB es generalmente un defecto aislado, entre un 20% y un 50% de los pacientes pueden tener otras malformaciones cardiovasculares congénitas asociadas<sup>60</sup>. La **tabla 2** recoge las principales malformaciones que se asocian a la VAB<sup>60</sup>. Entre ellas destaca por su frecuencia la coartación de aorta; entre un 50 y 75% de los pacientes con coartación de aorta tienen además una VAB. En estos pacientes, la presencia de una VAB aumenta de forma significativa el riesgo de desarrollar complicaciones vasculares (rotura, dilatación o disección aórtica) a lo largo del seguimiento con independencia de que la coartación haya sido reparada<sup>96-98</sup>. Oliver et al., estudiaron de forma retrospectiva un total de 235 pacientes diagnosticados en la infancia de coartación de aorta, en su mayoría intervenidos<sup>98</sup>. El 57% de los pacientes eran además portadores de una VAB. De todos ellos, un 16% desarrolló alguna complicación aórtica mayor (definida como aquella que causó la muerte del paciente o precisó intervención), siendo el aneurisma de aorta ascendente la más frecuente de las complicaciones observadas<sup>98</sup>. En el análisis multivariado, solo la edad o la presencia de una VAB fueron predictores independientes de las mismas<sup>98</sup>. Así, los pacientes con coartación de aorta que además eran portadores de una VAB presentaron un riesgo 3 veces superior de complicaciones aórticas que aquellos con VAT (RR 3,2, IC 95% 1,7 a 7,5,  $p = 0,005$ )<sup>98</sup>. En un estudio posterior del mismo grupo, en el que se siguieron de forma prospectiva un total de 622 pacientes portadores de VAB, se pudo comprobar que la incidencia de complicaciones aórticas (dilatación, disección o rotura) a lo largo del seguimiento (mediana de seguimiento de 7 años) fue significativamente mayor en aquellos pacientes que tenían además una coartación de aorta reparada o no (hazard ratio 7,5, IC 95% 2,0 a 28,  $p = 0,020$ )<sup>97</sup>. En el análisis multivariado, la presencia de esta anomalía fue el único predictor de riesgo independiente para el desarrollo de dichas complicaciones (OR 4,7, IC 95% 1,5 a 15,  $p = 0,01$ )<sup>97</sup>.

Además, la VAB puede aparecer en pacientes con síndromes hereditarios complejos, muchos de los cuáles se acompañan de lesiones obstructivas del corazón izquierdo. De entre todos ellos destaca el Síndrome de Turner por la frecuencia con que estas pacientes presentan una VAB. En la **tabla 2** también se recogen los

síndromes más representativos que incluyen la VAB en el espectro de sus manifestaciones fenotípicas.

Tabla 2. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y OTRAS ANOMALÍAS ASOCIADAS	
<b>CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS</b>	
Coartación de aorta	
Anomalías coronarias	
Conducto arterioso persistente	
Estenosis aórtica supravalvular (Síndrome de Williams)	
Comunicación interventricular	
Comunicación interauricular	
<b>SÍNDROMES COMPLEJOS ASOCIADOS</b>	
Síndrome de Turner	
Complejo de Shone	
Síndrome de Loey-Dietz	
Síndrome de DiGeorge	
Síndrome de Andersen-Tawil (síndrome de QT largo tipo 7)	
Síndrome de Larsen	
Síndrome de Kabuki	

## VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y DISFUNCIÓN VALVULAR

La VAB se caracteriza por su propensión a sufrir fibrosis y calcificación de forma acelerada. Desde el punto de vista histopatológico, se cree que estos cambios degenerativos son similares a los observados en las VAT, pero que aparecen de forma precoz debido a las anomalías en el flujo a través de una válvula morfológicamente anormal<sup>63, 99</sup>. La disfunción valvular es la principal causa de síntomas en los pacientes portadores de una VAB. Típicamente, los síntomas derivados de la disfunción valvular se desarrollan en la edad adulta.

A pesar de que las VAB pueden presentar importantes diferencias morfológicas entre sí, en un interesante trabajo experimental realizado con VAB criopreservadas humanas, se pudo comprobar que todas las válvulas estudiadas compartían una serie de rasgos funcionales que las distinguían de las VAT y que se cree son los responsables de los cambios degenerativos acelerados que sufren<sup>99</sup>. En general, presentaban un



plegamiento excesivo de los bordes libres de los velos tanto en sístole como en diástole y una superficie de coaptación mayor, eran morfológicamente estenóticas (ya que durante la sístole los velos no llegaban a abrirse por completo igualando el área del anillo valvular) y presentaban un flujo turbulento a su través<sup>99</sup>.

La **estenosis aórtica** es la complicación valvular más frecuente de la VAB y la principal causa de sustitución valvular en estos pacientes<sup>94, 95</sup>. Se acompaña de forma invariable de cambios degenerativos en los velos y por ello, su prevalencia aumenta con la edad<sup>60</sup>.

En una serie quirúrgica clásica, la prevalencia de VAB en los pacientes sometidos a recambio valvular por estenosis aórtica fue del 53%. Cuando los pacientes fueron analizados en función de la edad a la que se llevó a cabo la intervención, se comprobó como la VAB era más prevalente a edades tempranas: dos tercios de los pacientes intervenidos antes de los 70 años eran portadores de una VAB, mientras que a edades más avanzadas predominaba la estenosis aórtica degenerativa (sobre una VAT)<sup>100</sup>. Una limitación del citado estudio es que los pacientes con estenosis mitral concomitante fueron excluidos lo que pudo ocasionar una baja representación del subgrupo de pacientes con valvulopatía de etiología reumática, especialmente en los grupos de menor edad.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los cambios degenerativos (fibrosis y calcificación) aparecen fundamentalmente en la base de los velos aórticos y en el rafe, mientras que los bordes libres suelen estar relativamente preservados<sup>101</sup>. Esta distribución del calcio es semejante a la observada en la estenosis aórtica degenerativa<sup>101</sup>. A diferencia de las válvulas reumáticas o aquellas que han sufrido una endocarditis, no suele existir fusión comisural<sup>101</sup>.

Varios estudios ecocardiográficos han analizado la velocidad de progresión de la estenosis aórtica en estos pacientes<sup>102, 103</sup>. La esclerosis aórtica se inicia alrededor de la segunda década de la vida, mientras que la calcificación de la válvula aparece principalmente a partir de la cuarta década<sup>102</sup>. El gradiente aórtico aumenta unos 18 mmHg por década, de forma paralela al desarrollo de los cambios degenerativos<sup>102</sup>. Esta progresión suele ser más acelerada en aquellas válvulas con mayor grado de

asimetría en el tamaño de los velos o con una configuración anteroposterior de las comisuras (patrón tipo C en la clasificación clásica de Brandenburg)<sup>102</sup>.

Aunque la mayoría de los adultos con VAB tienen cierto grado de regurgitación valvular, la **insuficiencia aórtica** pura es poco frecuente. En las dos series previamente mencionadas, tan solo el 3 y el 6%, respectivamente, de los pacientes que precisaron recambio valvular fueron intervenidos por presentar insuficiencia aórtica severa<sup>94, 95</sup>. A pesar de ello, la presencia de insuficiencia valvular moderada o severa se considera un predictor independiente de eventos adversos, especialmente de dilatación aórtica y disección<sup>95</sup>. Los mecanismos que conducen a la regurgitación son más variados y complejos e incluyen: retracción o prolapso de alguno de los velos (generalmente el más redundante) o la dilatación de la raíz aórtica<sup>104</sup>. En este último caso, los velos suelen tener un tamaño similar. La insuficiencia aórtica también puede aparecer como complicación de una endocarditis infecciosa<sup>104</sup>.

## VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La incidencia de endocarditis infecciosa en los portadores de una VAB varía entre el 10 y el 30% en las series de casos más clásicas. Aproximadamente, un 25% de las endocarditis tienen lugar en pacientes con una VAB<sup>60, 104</sup>. De nuevo, la incidencia actual de estas complicaciones parece menor<sup>94, 95</sup>. En su serie, Michelena et al. observaron durante el seguimiento tan sólo 4 casos de endocarditis infecciosa<sup>94</sup>. Los hallazgos en la serie de Tzemos son similares: se documentaron 13 casos de endocarditis infecciosa (3 de los cuáles se produjeron tras la sustitución valvular, por lo que fueron realmente endocarditis protésicas). Con los datos referidos, la incidencia estimada fue del 2% (tasa de incidencia de 0,3%/paciente-año)<sup>95</sup>.

En cualquier caso, la endocarditis infecciosa representa una complicación grave de la VAB que en la mayoría de los casos requiere reemplazo valvular y que típicamente ocurre en pacientes jóvenes<sup>60</sup>. Se estima que la endocarditis es responsable de alrededor del 50% de las insuficiencias valvulares severas observadas en esta población, siendo la perforación de alguno de los velos el mecanismo causal

más frecuente. Lamas y Eykyn analizaron las características clínicas de 50 casos consecutivos de endocarditis infecciosa sobre VAB diagnosticados en su centro entre 1970-1998. Estos 50 casos representaban alrededor del 12% del total de casos de endocarditis sobre válvula nativa observados en dicho periodo. Todos los pacientes eran varones y la edad media al diagnóstico fue de 39 años. La mayoría precisaron cirugía valvular: un 90% frente al 70% de los pacientes con endocarditis aórtica sobre válvula nativa trivalva. Otro aspecto importante es que una alta proporción de los pacientes desconocían que eran portadores de una VAB y la endocarditis, por tanto, fue la primera manifestación de su valvulopatía<sup>105</sup>.

## VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PATOLOGÍA AÓRTICA

### RIESGO DE DILATACIÓN Y DE DISECCIÓN AÓRTICA

La prevalencia de **dilatación aórtica** en los pacientes con VAB reportada en la literatura oscila entre el 20 y el 84%<sup>106</sup>. Tres factores principales explican estas importantes discrepancias: las características de la población incluida en los estudios, las técnicas utilizadas para la valoración de los diámetros aórticos e incluso el uso de diferentes valores de corte para la definición de la dilatación aórtica.

Varios estudios ecocardiográficos han analizado la presencia de dilatación aórtica en los pacientes con VAB y han puesto de manifiesto que es un hallazgo frecuente, precoz e independiente del grado de lesión valvular<sup>107-110</sup>.

Pachulski et al., estudiaron 101 pacientes consecutivos con VAB sin afectación valvular significativa (función valvular normal o estenosis de grado leve) y compararon el diámetro en los senos de Valsalva con el observado en 50 controles emparejados por sexo y edad. El diámetro medio observado en los pacientes con VAB fue  $35,2 \pm 6,5$  mm, mientras que en los controles fue  $30,4 \pm 3,9$  mm ( $p < 0,0001$ ). En consecuencia, la prevalencia de dilatación aórtica fue significativamente superior en los pacientes con VAB (58% frente a 20%)<sup>107</sup>. En un trabajo similar llevado a cabo por Hahn et al., en el que se incluyeron 83 pacientes adultos, todos los diámetros evaluados fueron significativamente mayores en los pacientes con VAB que en los controles, con

independencia de la existencia de disfunción valvular, del tipo de lesión valvular (estenosis o insuficiencia) y de su gravedad. La prevalencia de dilatación aórtica a nivel de la raíz aórtica (senos de Valsalva) y de la aorta ascendente en los pacientes con válvula normofuncionante alcanzó el 42 y el 50%, respectivamente. En general, la dilatación aórtica fue más frecuente en presencia de disfunción valvular, especialmente en el subgrupo de pacientes con insuficiencia aórtica severa. Estos pacientes además presentaban un patrón de dilatación diferente al observado en otros subgrupos hemodinámicos y que se caracterizaba por una afectación más difusa, ya que presentaban con mayor frecuencia dilatación tanto de la raíz como de la aorta ascendente<sup>108</sup>. En el estudio de Keane et al., los pacientes portadores de VAB fueron emparejados con controles en función de la edad y el tipo y severidad de la disfunción valvular. Los pacientes con VAB mostraron siempre diámetros aórticos superiores a los observados en los controles ( $p<0,01$ ), con independencia de la existencia de disfunción valvular y de la edad más avanzada de los controles. En el análisis multivariado, únicamente la edad y la presencia de insuficiencia aórtica se asociaron de forma independiente a la existencia de dilatación aórtica (tanto en controles como en pacientes con VAB). Además, se pudo constatar como a mayor severidad de la insuficiencia valvular el grado de dilatación también aumentaba, especialmente en los pacientes con VAB. Los pacientes con estenosis aórtica, presentaban diámetros aórticos significativamente mayores que los observados en los controles, pero no existía correlación entre la severidad de la estenosis y el grado de dilatación<sup>110</sup>. Un aspecto importante de este trabajo es que los pacientes fueron emparejados con controles teniendo en cuenta la existencia y severidad de la disfunción valvular, con el objeto de establecer el impacto de la VAB sobre los diámetros aórticos independientemente de los factores hemodinámicos. Los autores concluyeron que la dilatación aórtica observada en los pacientes con VAB es desproporcionada al grado de disfunción valvular<sup>110</sup>.

El patrón de dilatación aórtica observado en los pacientes con VAB parece diferir del descrito en otras enfermedades aórticas hereditarias. Así, mientras que en el Síndrome de Marfan la dilatación es especialmente llamativa a nivel de los senos de Valsalva, en el caso de los pacientes con VAB parece afectar a la aorta proximal de

forma más uniforme, con dilatación tanto de la raíz como de la aorta ascendente<sup>111</sup>. En la serie de Cecconi et al., los diámetros mayores se encontraron en la porción tubular (por encima de la unión sinotubular)<sup>109</sup>. En una serie más reciente de Della Corte et al., en la que se estudiaron de forma retrospectiva los predictores de dilatación aórtica en 280 pacientes portadores de una VAB (edad media 44 años, 75% varones), se observó que el patrón de dilatación aórtica más frecuente era aquel que afectaba predominantemente a la porción tubular de la aorta ascendente, con diámetros a nivel de la raíz aórtica normales o significativamente inferiores a los de la aorta ascendente<sup>112</sup>. Además, en el análisis multivariado se pudo comprobar que los predictores de cada uno de estos fenotipos o patrones de dilatación aórtica eran diferentes. La dilatación a nivel de la porción tubular se asoció de forma independiente a la edad y a la presencia y severidad de la estenosis aórtica<sup>112</sup>. Sin embargo, los predictores de la dilatación a nivel de la raíz aórtica fueron el sexo masculino y la severidad de la insuficiencia aórtica. En este caso la presencia de estenosis aórtica se comportaba como un factor protector<sup>112</sup>.

Aunque la prevalencia de la dilatación aórtica aumenta con la edad, ésta puede aparecer en la edad pediátrica<sup>109, 113, 114</sup>. En un estudio en el que se comparó el diámetro aórtico en 76 niños portadores de VAB (edad media  $8,5 \pm 4,9$  años) con el observado en controles, se encontró que todos los diámetros de la raíz aórtica y de la aorta ascendente eran mayores en los primeros y que la presencia de dilatación aórtica era independiente de la función valvular<sup>113</sup>. Nuevamente, las mayores diferencias se observaron en la porción tubular de la aorta ascendente<sup>113</sup>.

Otros autores han intentado establecer la velocidad de progresión de la dilatación aórtica. En un estudio retrospectivo de 68 pacientes con VAB (edad media 43 años, rango 15-71 años) con estudios ecocardiográficos repetidos (mediana de seguimiento de 44 meses), se estimó una velocidad de crecimiento de 0,5 mm/año para el diámetro en los senos de Valsalva y de 0,9 mm/año para la porción tubular<sup>115</sup>. Esta velocidad de progresión parece mayor a la observada en los aneurismas aórticos en el seno de una VAT y es superior en los pacientes con diámetros iniciales mayores<sup>61</sup>.

De igual modo, algunos trabajos han analizado si existe alguna relación entre el fenotipo de la VAB y la probabilidad de desarrollar dilatación aórtica o el patrón de la misma. Hasta el momento los resultados no han sido concluyentes<sup>116, 117</sup>. Schaefer et al., en una serie ecocardiográfica retrospectiva en la que se incluyeron 186 pacientes (73% varones, edad media 45 años) portadores de VAB analizaron tanto la morfología valvular como el patrón de dilatación aórtica y desarrollaron un sistema de clasificación conjunto con 9 categorías posibles (por combinación de tres fenotipos valvulares y tres patrones de dilatación aórtica)<sup>117</sup>. El tipo de VAB más frecuentemente observado (presente en el 80% de los pacientes) fue el denominado por estos autores tipo 1 (configuración anteroposterior de los velos, por fusión de los velos coronarios izquierdo y derecho). El tipo 2 (por fusión de los velos derecho y no coronario) se encontró en casi el 20% de los pacientes y fue más frecuente en mujeres<sup>117</sup>. Si bien la mayor parte de los pacientes tenían una morfología normal de la raíz y aorta ascendente, en aquellos con dilatación aórtica el patrón más prevalente fue el tipo A (diámetro de la aorta ascendente mayor que el diámetro en los senos de Valsalva). Cuando analizaron la relación del patrón de dilatación aórtica con la morfología valvular, pudieron comprobar que la VAB tipo 1 se asoció significativamente al sexo masculino y a diámetros mayores a nivel de los senos de Valsalva, mientras que el tipo 2 se asoció a la dilatación de la porción tubular y del arco aórtico<sup>117</sup>. En un estudio más reciente con RM cardíaca en el que se incluyeron 105 pacientes (edad media 54 años, 78% varones), sin embargo, no se observaron diferencias en el patrón de dilatación aórtica en función de la morfología valvular<sup>116</sup>.

La presencia de dilatación aórtica se considera uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de complicaciones vasculares. La **disección de aorta** es la complicación más temida en los pacientes con VAB por su elevada mortalidad.

En las series de autopsias de pacientes fallecidos por disección aórtica, se documenta una VAB en aproximadamente el 7-9% de los pacientes<sup>104, 118</sup>. Larson et al. en un trabajo clásico sobre los factores de riesgo de disección aórtica estimaron, a partir de las observaciones realizadas en una serie de 161 necropsias, que la presencia

de una VAB se asociaba a un riesgo relativo de disección unas 9 veces superior al de la población general (pacientes con VAT)<sup>118</sup>.

En las series clínicas la prevalencia de VAB en los pacientes con disección aórtica varía en función de las características de los pacientes incluidos y oscila entre el 4-15%<sup>104</sup>. La presencia de una VAB como factor predisponente de disección aórtica adquiere especial relevancia en los pacientes jóvenes sin historia de hipertensión arterial. En el Registro IRAD (International Registry of Aortic Dissection), 68 de 951 pacientes con disección aórtica aguda tenían menos de 40 años al diagnóstico, y un 9% de estos eran portadores de una VAB. La prevalencia de VAB en los pacientes mayores de 40 años en dicho registro fue tan solo del 1%<sup>119</sup>. En una serie quirúrgica retrospectiva más reciente, Wang et al. analizaron las características clínicas y la evolución perioperatoria de 288 casos consecutivos de disección aórtica tipo A aguda<sup>120</sup>. La prevalencia de VAB entre los pacientes incluidos fue del 10%. En la serie quirúrgica de Etz et al., publicada este mismo año, la VAB estaba presente en el 8,4% de las 379 disecciones agudas estudiadas<sup>121</sup>.

Una limitación compartida por todos estos estudios es que incluyen pacientes que ya han presentado una disección aórtica, motivo por el que el riesgo de presentar esta complicación podría estar sobreestimado. El grupo de la Clínica Mayo publicó en 2011 la incidencia de complicaciones aórticas en una cohorte retrospectiva que, a diferencia de las anteriores, estaba constituida por todos los pacientes en los que se había diagnosticado una VAB entre 1980 y 1999<sup>122</sup>. Los autores siguieron un total de 416 pacientes consecutivos durante una media de 16 años (6530 pacientes-años). Casi el 70% eran varones y la edad media al diagnóstico fue de 35 años. A lo largo del seguimiento tuvieron lugar únicamente dos disecciones aórticas, ambas en sujetos que ya presentaban dilatación aórtica en el momento del diagnóstico. La incidencia de disección aórtica fue de 3,1 casos por 10000 pacientes-año, lo que supone un riesgo relativo ajustado por edad 8,4 veces superior al de la población general. La incidencia fue mayor en los mayores de 50 años y en aquellos que ya tenían dilatación aórtica al diagnóstico. En este trabajo se pone de manifiesto que la incidencia de disección aórtica en los pacientes con VAB es baja, pero claramente superior a la de la población general.

Series prospectivas recientes, aportan datos similares sobre el riesgo de disección en los pacientes con VAB. En la serie de Toronto, el riesgo de disección observado fue 0,1%/pacientes-año y en el trabajo de Michelena et al., no se observó ninguna disección a lo largo del seguimiento<sup>94, 95</sup>.

Las series quirúrgicas previamente mencionadas han puesto además de manifiesto que las disecciones acontecidas en pacientes con VAB presentan algunas peculiaridades clínicas y pronósticas que las diferencian de las observadas en pacientes con VAT<sup>120, 121</sup>. En la serie de Wang et al., los pacientes con VAB eran más jóvenes y mostraban una menor prevalencia de hipertensión arterial. Sin embargo, presentaban con mayor frecuencia estenosis valvular aórtica (23% vs 0%,  $p<0,001$ ) y tenían diámetros aórticos significativamente mayores en el momento de la disección (59 mm vs 48 mm,  $p<0,001$ )<sup>120</sup>. En cuanto a las características morfológicas de la disección, estos autores encontraron que en la mayor parte de los pacientes con VAB la puerta de entrada se localizaba en la raíz aórtica o en la aorta ascendente. La disección aórtica tipo II de DeBakey (limitada a la aorta ascendente) fue tres veces más frecuente que entre los pacientes con VAT. A pesar de que la incidencia de complicaciones intrahospitalarias en ambos grupos de pacientes fue similar (33% vs 38%,  $p=0,590$ ), el perfil de las mismas fue diferente. Los pacientes con VAT presentaron con mayor frecuencia déficits neurológicos, insuficiencia renal, isquemia mesentérica o isquemia de las extremidades. Todas estas complicaciones, relacionadas con el compromiso de las ramas arteriales, se explican por el hecho de que muchos de estos pacientes (71%) presentaban disecciones tipo I de la clasificación de DeBakey. Sin embargo, la complicación más frecuentemente observada entre los pacientes con VAB fue la insuficiencia cardíaca/shock cardiogénico. Un hallazgo muy llamativo de este trabajo es que, a pesar de que eran más jóvenes y presentaban disecciones con menor extensión longitudinal, la mortalidad a los 30 días fue muy superior entre los pacientes con VAB (23,3% vs 8,1%,  $p=0,016$ )<sup>120</sup>. En el análisis multivariado, los únicos predictores independientes de mortalidad a los 30 días fueron la presencia de una VAB (OR 4,62; IC 95% 1,59 a 13,43;  $p=0,005$ ) y la presencia de déficits neurológicos al ingreso. Los autores relacionan esta observación con una mayor prevalencia de estenosis valvular aórtica, una mayor frecuencia de afectación de los ostiums coronarios y unos tiempos



de circulación extracorpórea discretamente superiores en los pacientes con VAB. La serie de Etz et al. nos muestra unos resultados en muchos aspectos superponibles<sup>121</sup>. En esta segunda serie más amplia (379 casos, edad media 60 años, 64% varones), los pacientes con VAB también fueron significativamente más jóvenes y sufrieron la disección unos 15 años antes que los pacientes con VAT ( $p<0,001$ ). De igual modo, la disección se produjo con diámetros aórticos mayores (61,5 mm vs 54,3 mm;  $p>0,05$ ). Además, se observaron diferencias importantes en cuanto a la localización de la puerta de entrada entre ambos grupos. La localización más habitual del desgarro intimomedial en la cohorte global fue la aorta ascendente, pero los pacientes con VAB mostraron con mayor frecuencia (casi 5 veces más) una puerta de entrada a nivel de la raíz aórtica ( $p<0,001$ ). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria, que fue del 20% en los pacientes con VAT y del 28% en los pacientes con VAB ( $p=0,255$ ). Sin embargo, el pronóstico a largo plazo fue claramente mejor en los pacientes con VAB. De hecho, la supervivencia a 5 y 10 años en este grupo, fue equivalente a la esperada en la población general con VAB. Este pronóstico más favorable se ha relacionado con la edad y con una menor prevalencia de aterosclerosis.

Por último, no podemos olvidar que al igual que ocurre con la dilatación aórtica, la disección puede ocurrir de forma tardía, en pacientes ya sometidos a una sustitución valvular<sup>123</sup>.

### **MECANISMOS MOLECULARES DE LA DILATACIÓN AÓRTICA EN LOS PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE. HISTOPATOLOGÍA**

A pesar de avances considerables en nuestro conocimiento sobre la genética e historia natural de la valvulopatía bicúspide, todavía existe controversia acerca de la patogenia de la dilatación aórtica en estos pacientes. Dos teorías intentan explicar los mecanismos implicados en el desarrollo de dilatación:

**1) *teoría genética***, que considera que existe una debilidad estructural congénita a nivel de la pared aórtica, consecuencia de una anomalía del desarrollo que afecta tanto a la propia válvula como a la pared aórtica.

**2) teoría hemodinámica**, que defiende que la dilatación aórtica es secundaria a un aumento del estrés parietal derivado de un flujo turbulento a través de una válvula morfológicamente anormal.

Si bien la teoría hemodinámica y el concepto de *dilatación postestenótica*, fue la explicación inicial a la dilatación aórtica observada en estos pacientes, la teoría genética ha ganado adeptos en las últimas décadas y se ha convertido en la dominante en la actualidad. Los argumentos que apoyan esta teoría incluyen el hecho de que la dilatación puede aparecer sin que exista disfunción valvular significativa o incluso desarrollarse tras la sustitución valvular (cuando el flujo presumiblemente se ha normalizado) y la coexistencia de la VAB con otras anomalías de la pared aórtica (ej. coartación o hipoplasia del arco aórtico) o incluso con dilatación de la arteria pulmonar (con la que la aorta comparte un origen embrionario común)<sup>124</sup>. Aunque no se conozcan con exactitud los mecanismos que conducen a la dilatación aórtica, existe acuerdo en que ésta está relacionada con anomalías estructurales y/o funcionales a nivel de la pared aórtica, que de igual modo a lo observado en otras enfermedades del tejido conectivo (ej. Síndrome de Marfan), se acompañan de una mayor debilidad y de una mayor propensión al desarrollo de aneurismas. Estas anomalías constituyen lo que se ha denominado “aortopatía bicúspide” y son el fundamento de las recomendaciones de una cirugía aórtica profiláctica más precoz en estos pacientes. No obstante, aunque los factores hemodinámicos no constituyan el mecanismo subyacente fundamental, es muy probable que tengan impacto sobre la gravedad y la progresión de la dilatación y, especialmente, en el desarrollo de la disección. Estudios recientes con modelos computacionales han puesto de manifiesto la existencia de diferencias, relacionadas con la morfología valvular, en la distribución regional del estrés parietal en los pacientes con aneurisma de aorta ascendente<sup>125</sup>.

En los últimos años, se han llevado a cabo múltiples estudios que analizan las características estructurales y funcionales de la pared aórtica en los pacientes con VAB en comparación con la de los pacientes portadores de una VAT. De esta manera, se intenta encontrar el correlato histológico y molecular a las observaciones clínicas, así como perfilar los mecanismos de la dilatación aórtica. Un conocimiento más profundo de éstos, nos permitirá en un futuro cercano identificar nuevas dianas terapéuticas y

quizá modificar la historia natural de esta enfermedad. Los principales hallazgos de estos estudios se resumen a continuación.

### **Cambios degenerativos en la capa media**

Los pacientes con aneurismas de aorta ascendente muestran de forma invariable cambios degenerativos en la capa media que se caracterizan por la siguiente triada: pérdida de células musculares lisas (CML), fragmentación de las fibras elásticas y acumulación de material basófilo en las áreas hipocelulares. Este patrón histológico, que aparece de forma focal, es conocido con el nombre de necrosis quística de la media. Hoy sabemos, que representa un sustrato común a los aneurismas de distintas etiologías y puede aparecer también como consecuencia del envejecimiento normal de la pared aórtica. Se considera que la aparición de estos cambios degenerativos contribuye finalmente al desarrollo de la dilatación aórtica, por cuanto condicionan una debilidad estructural de la pared aórtica. Algunos autores han descrito como determinados subgrupos de pacientes con una tendencia aumentada al desarrollo de aneurismas (ej: pacientes con VAB o pacientes con Síndrome de Marfan), muestran estos cambios a edades más tempranas y en mayor grado<sup>126, 127</sup>. Sin embargo, no se conocen los mecanismos implicados en este proceso de degeneración acelerada de la pared aórtica.

También sabemos que en los pacientes con VAB, estos cambios degenerativos no afectan de forma uniforme a toda la circunferencia aórtica<sup>126, 128</sup>. Son más marcados en la convexidad de la aorta ascendente y muestran también un gradiente a lo largo del espesor de la capa media, siendo más marcados en las capas más internas<sup>126</sup>.

### **Apoptosis celular**

Distintos estudios han intentado aclarar los mecanismos que conducen a la pérdida celular en la capa media aórtica<sup>129, 130</sup>. Un hallazgo histológico característico en

la denominada necrosis quística de la media es la escasa presencia de infiltrado inflamatorio, que suele acompañar a la necrosis celular<sup>129, 130</sup>. Esto llevó a varios autores a considerar que la pérdida celular se debía posiblemente a un aumento de la apoptosis. La apoptosis o muerte celular programada, juega un papel fundamental durante el desarrollo embrionario y en el remodelado y regeneración de los tejidos adultos.

Bonderman et al., estudiaron la apoptosis en las CML de la capa media de pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva, estableciendo cuatro grupos en función de la morfología valvular (VAB o VAT) y la presencia o no de dilatación aórtica. Los pacientes portadores de VAB (con o sin dilatación aórtica) mostraron un índice apoptótico significativamente mayor y cambios degenerativos más marcados que los controles (pacientes con válvula trivalva y diámetro aórtico normal). Los pacientes con VAT y dilatación aórtica mostraron un índice apoptótico similar al de los pacientes con VAB, lo que sugiere que la apoptosis de las CML es un mecanismo importante implicado en la pérdida celular y en el desarrollo de aneurismas de aorta, pero en ambos grupos de pacientes<sup>129</sup>.

Los estímulos intracelulares o extracelulares que desencadenan la apoptosis de estas CML de la capa media aórtica no son bien conocidos. Algunos autores consideran que la escasez relativa de infiltrado inflamatorio apunta a la existencia de un defecto celular intrínseco más que a una agresión externa<sup>130</sup>. En este sentido, Nataatmadja et al., estudiaron la distribución de distintas proteínas estructurales de la pared aórtica en muestras de aneurismas de pacientes con VAB y Síndrome de Marfan sometidos a cirugía aórtica electiva. Entre sus hallazgos destacan un aumento del índice apoptótico así como el acúmulo intracelular de ciertas proteínas estructurales (fibrilina, fibronectina y tenascina) con una disminución del contenido extracelular de las mismas. Estos autores sugieren que este defecto generalizado en los procesos de transporte y secreción de estas proteínas estructurales podría ser uno de los mecanismos desencadenantes de la muerte celular programada en estos dos grupos de pacientes<sup>130</sup>.

Si bien parece existir acuerdo en que la apoptosis celular es un mecanismo importante en la patogénesis de los aneurismas, no parece un hallazgo específico de los pacientes con VAB y los hallazgos en relación a la inflamación no han sido siempre coincidentes. En el estudio de Schmid et al., los pacientes con aneurismas de aorta ascendente (cualquiera que fuera la morfología valvular) mostraron un mayor índice apoptótico y un mayor grado de infiltración por células inflamatorias, principalmente macrófagos y linfocitos T, que los controles sanos<sup>127</sup>. Estos autores documentaron también un aumento en la expresión de determinados inductores de la apoptosis producidos habitualmente por estas células inflamatorias. Ambos hallazgos, sugieren que estas células inflamatorias características de la inflamación crónica, podrían jugar un papel importante en la inducción a la apoptosis también en la aorta ascendente<sup>127</sup>.

### **Metaloproteasas e inhibidores de la metaloproteasas**

Las metaloproteasas (MMP) son endopeptidasas secretadas por distintos tipos celulares entre los que se encuentran las células inflamatorias y las CML<sup>131</sup>. Se pueden clasificar en función de su especificidad en los siguientes grupos: colagenasas, gelatinasas, estromelisin, matrilisinas, metaloelastasas y metaloproteasas tipo membrana. Estos enzimas, que se expresan en la mayor parte de los organismos vivos, participan por ejemplo en los procesos de remodelado de la matriz extracelular. Su actividad está estrechamente regulada por los denominados inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMPs), de forma que la correcta homeostasis de la matriz extracelular depende del delicado equilibrio existente entre la actividad metaloproteasa y la de sus inhibidores. En los últimos años se han acumulado múltiples evidencias de la participación de este sistema biológico, especialmente las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), en la patogenia de los aneurismas ateroscleróticos de la aorta abdominal<sup>1, 3, 50</sup>. Sin embargo, los datos que lo relacionan con los aneurismas de aorta torácica y, especialmente de la aorta ascendente, son más escasos<sup>132, 133</sup>. Ambas MMP son capaces de degradar varios tipos de colágeno (tipo IV, V, VII y X) y la elastina<sup>131</sup>.

Boyum et al., estudiaron la actividad metaloproteasa en muestras de aorta ascendente de 28 pacientes sometidos a cirugía electiva de un aneurisma aórtico<sup>132</sup>. De estos, 16 pacientes eran portadores de una VAB. Los autores midieron los niveles de MMP-2, MMP-9 y de los inhibidores TIMP-1 y TIMP-2 y encontraron un aumento estadísticamente significativo en la actividad MMP-2 en los pacientes con VAB<sup>132</sup>. No encontraron diferencias significativas en la actividad MMP-9 o en los niveles de los inhibidores. De acuerdo con estos resultados la destrucción de las fibras elásticas en los aneurismas de aorta ascendente de los pacientes con VAB podría estar relacionada con un aumento en la síntesis de MMP-2<sup>132</sup>. Este hallazgo difiere de lo observado en los aneurismas de aorta abdominal donde parece que la MMP-9 es la principal endopeptidasa implicada<sup>134</sup>. La principal fuente de MMP-2 en la pared aórtica es la propia CML, por ello estos autores sugieren que el proceso de dilatación aórtica podría comenzar con un cambio de fenotipo contráctil a fenotipo secretor en estas células<sup>132</sup>.

En otro interesante trabajo, LeMarie et al., también compararon los niveles de expresión de MMP-2 y MMP-9 en muestras de aneurismas de aorta (14 pacientes con VAB y 15 con VAT)<sup>133</sup>. Los niveles de MMP-2 y el cociente MMP-2/TIMP-2 fueron significativamente superiores en los pacientes con VAB. Por el contrario, en los pacientes con aneurismas y VAT se documentó un aumento significativo de los niveles de MMP-9 y un aumento en la concentración de células CD68 positivas (macrófagos)<sup>133</sup>. Estas células son la principal fuente de MMP-9 en la pared vascular y en función de estos hallazgos podrían estar implicadas en la patogenia de los aneurismas asociados a una VAT. En el caso de los pacientes con VAB, en los que la inflamación no es un rasgo característico, las observaciones de estos autores de nuevo sugieren que la metaloproteasa implicada podría ser la MMP-2, producida por las CML de la capa media<sup>133</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de un meta-análisis que confirma estos datos<sup>135</sup>. En dicho estudio se analizaron conjuntamente los datos de los 8 estudios que hasta la fecha han estudiado la expresión de las MMPs y sus inhibidores en muestras de aneurismas de aorta ascendente y en controles. A la luz de sus resultados queda demostrada la participación de este sistema biológico en la patogenia de los aneurismas de aorta ascendente y se confirman las diferencias en el

patrón de expresión de las MMPs y sus inhibidores existentes entre los pacientes con VAB y VAT<sup>135</sup>.

Quizá el aspecto más interesante de la existencia de diferencias en el patrón de expresión de las MMPs y sus inhibidores en los aneurismas de las distintas etiologías es que sus niveles se pueden estudiar en plasma y, por tanto, podrían ser utilizados en el futuro como marcadores moleculares para el diagnóstico y/o seguimiento de la patología aórtica. Varios grupos de investigación están trabajando en la actualidad sobre esta hipótesis con resultados muy prometedores<sup>136-138</sup>.

### **Composición de la matriz extracelular**

Otros autores han estudiado la composición cualitativa y cuantitativa de la matriz extracelular en los pacientes con VAB, con la hipótesis de que diferencias a este nivel podrían explicar la existencia de una debilidad intrínseca en la pared aórtica.

Fedak et al., compararon los niveles de fibrilina-1 en muestras histológicas de aorta y de arteria pulmonar de 37 pacientes intervenidos por un aneurisma de aorta ascendente (de los cuales, 21 eran portadores de una VAB)<sup>139</sup>. El contenido en fibrilina-1 en la pared aórtica de los pacientes con VAB era significativamente menor que el de los pacientes con VAT<sup>139</sup>. La reducción en la fibrilina-1 resultó independiente de la edad y de la función valvular. En comparación con los pacientes con VAT, los pacientes con VAB presentaban también un incremento de más del doble en los niveles de MMP-2<sup>139</sup>. Estos hallazgos también se observaron en las muestras de arteria pulmonar. Dado que la fibrilina-1 es una proteína fundamental en la interacción célula-matriz extracelular, los autores sugieren que esta deficiencia en fibrilina-1 podría ser el factor precipitante de un proceso de remodelado vascular, con aumento de la actividad MMP que finalmente conduciría al desarrollo de dilatación aórtica<sup>139</sup>. La causa de la reducción de los niveles de fibrilina-1 en estos pacientes no es conocida y no parece relacionada con mutaciones en el gen FBN-1, ya que hasta el momento no se han documentado en ningún paciente con VAB.

Los patrones de expresión proteica difieren a lo largo de la circunferencia aórtica como pusieron de manifiesto Cotrufo et al.<sup>140</sup>. Este grupo estudió la composición proteica de la matriz extracelular y los cambios degenerativos, tomando muestras de la convexidad y de la concavidad de la aorta ascendente de 27 pacientes portadores de una VAB sometidos a cirugía aórtica<sup>140</sup>. Todos los pacientes presentaban dilatación aneurismática de la aorta ascendente y fueron clasificados según el tipo de lesión valvular (estenosis o insuficiencia aórtica). En comparación con controles sanos, las aortas de los pacientes con VAB mostraron una reducción en el contenido de colágeno tipo I y tipo III, que fue más marcada a nivel de la convexidad aórtica. Por el contrario, la expresión de tenascina y fibronectina estaba aumentada en la misma región aórtica<sup>140</sup>. Cuando analizaron la distribución de los cambios degenerativos de la capa media (fragmentación de las elásticas y reducción del número de CML), pudieron comprobar cómo éstos también eran más marcados en la convexidad aórtica. Los autores sugieren que esta distribución asimétrica tanto de los cambios degenerativos como de los cambios en la composición de la matriz extracelular podrían estar relacionados con factores de tipo hemodinámico: dado que el flujo a través de la VAB es asimétrico, el estrés parietal sería mayor en la convexidad aórtica y por ello, el remodelado vascular se iniciaría y sería más marcado en esta zona<sup>140</sup>. Este mismo grupo, en un trabajo posterior puso de manifiesto que esta asimetría en la distribución de los cambios degenerativos y en la expresión proteica no se observa en los pacientes con aneurismas y VAT<sup>141</sup>. También documentaron un patrón de distribución similar para la apoptosis celular. Todo ello, sugestivo de la participación de los factores hemodinámicos en los cambios estructurales y/o funcionales que se desarrollan en los pacientes portadores de una VAB. Otro aspecto interesante es que todos estos hallazgos aparecían en la convexidad aórtica de los portadores de VAB desde estadios muy precoces (esto es, incluso en pacientes sin dilatación aórtica)<sup>141</sup>.

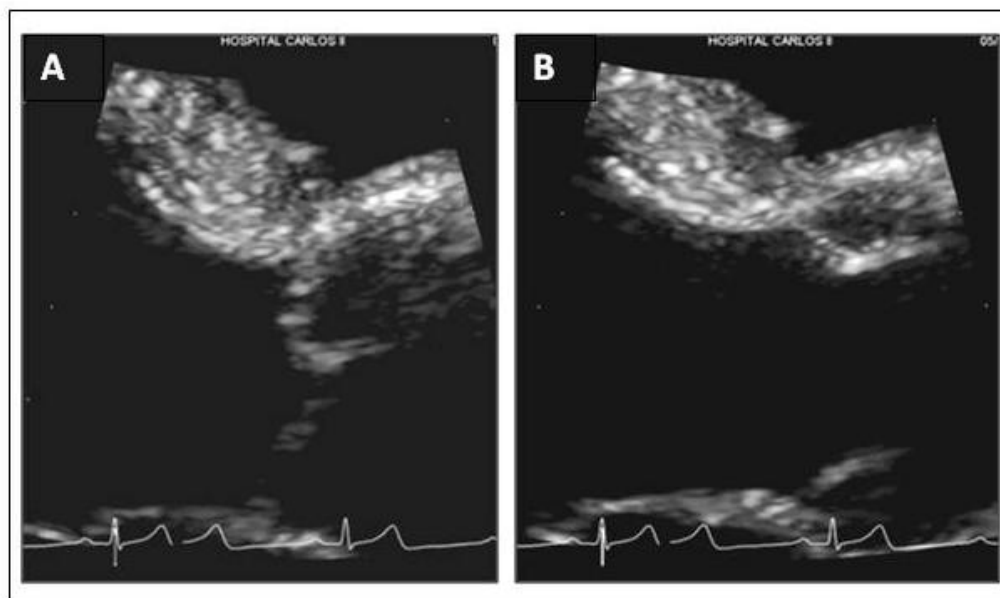
## **DIAGNÓSTICO DE LA VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE**

Aunque la presentación clínica es muy variable y existen casos de estenosis severa en la primera infancia, la mayoría de los pacientes portadores de una VAB están



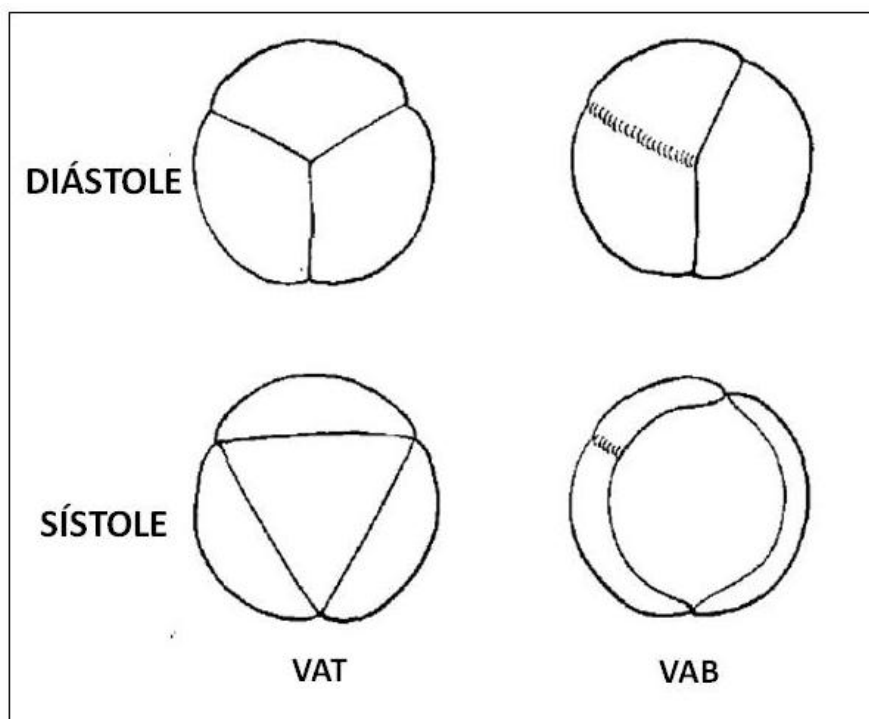
asintomáticos hasta la 4ª-5ª década de la vida, cuando la degeneración valvular se hace hemodinámicamente significativa<sup>63</sup>. Se estima que tan solo 1 de cada 50 niños, desarrollarán disfunción valvular significativa en la infancia<sup>142</sup>. A la exploración física, pueden existir algunos signos sugerentes de la presencia de esta anomalía (clic de eyección o soplo), pero son poco específicos. Por ello, la mayoría de los diagnósticos requieren la realización de un ecocardiograma. La sensibilidad y especificidad de esta técnica para la identificación de una VAB es del 92% y 96%, respectivamente siempre, claro está, que no existan limitaciones de ventana acústica. Con frecuencia, en válvulas extensamente calcificadas, puede resultar difícil o imposible determinar la morfología valvular.

El diagnóstico de una VAB por ecocardiografía requiere la visualización de la válvula desde distintos planos, tanto en sístole como en diástole. En el plano paraesternal eje largo (con modo M o eco 2D) algunos hallazgos son sugerentes de la presencia de una VAB, como son la apertura en cúpula (*doming*) y la excentricidad de la línea de cierre valvular<sup>60, 143, 144</sup> (**Figura 13**). La observación de alguno de estos datos, debe conducir a una minuciosa valoración de la morfología valvular en el eje corto.

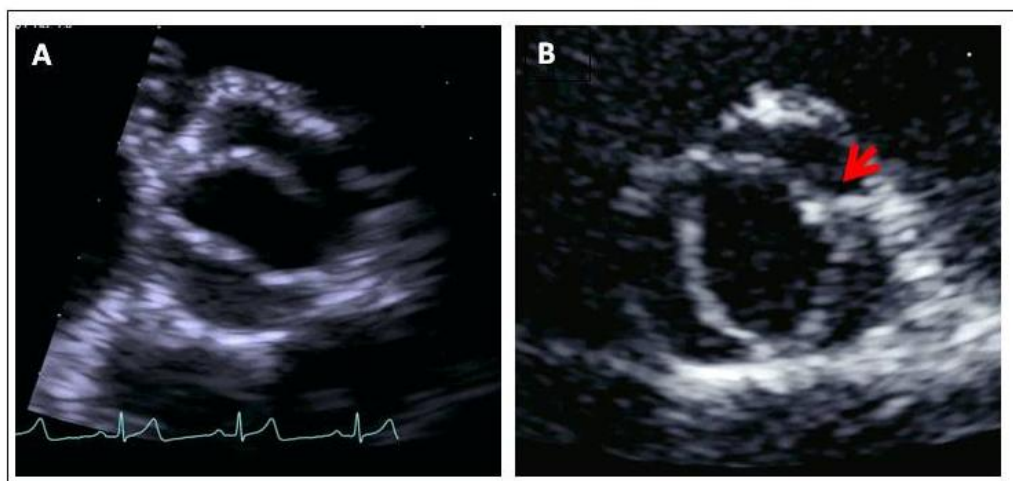


**Figura 13. Plano ecocardiográfico paraesternal eje largo. A:** Imagen en diástole de la válvula aórtica en la que se observa un cierre excéntrico. Dato sugestivo de la presencia de una VAB. **B:** Imagen de la misma válvula en sístole.

El eje corto desde la ventana paraesternal es el mejor plano para llegar al diagnóstico, ya que permite el análisis del número de velos y de comisuras, así como los patrones de apertura y cierre de la válvula (**figura 14**)<sup>65</sup>. Para un adecuado diagnóstico es esencial que el plano de corte sea perpendicular, es decir, que la morfología del anillo aórtico sea circular. En este plano y en diástole, el aspecto de una válvula aórtica normal (VAT) se caracteriza por una morfología en “Y”, con las comisuras situadas a las 2, 6 y 10 horas del reloj, respectivamente. La localización de las comisuras en posiciones distintas a las mencionadas es altamente sugerente de la presencia de una válvula aórtica anormal y, más probablemente, bicúspide. En la VAB las comisuras se sitúan habitualmente a las 4 y a las 10 horas del reloj o a la 1 y las 6 horas del reloj<sup>65</sup>. Algunas válvulas con rafe muy prominente pueden dar la falsa apariencia de ser trivalvas en diástole, por confundirse el rafe con una comisura verdadera<sup>65</sup>. Mientras que una VAT en sístole presenta una apertura en triángulo invertido, la VAB muestra un orificio de apertura ovalado, en “boca de pez” característico (**Figura 15**).



**Figura 14. Representación esquemática del aspecto de la válvula aórtica en el plano ecocardiográfico paraesternal eje corto.** Dicho plano es el más útil para el diagnóstico morfológico de la válvula aórtica. En la figura se muestra el aspecto característico tanto en diástole como en sístole de una válvula aórtica trivalva y una válvula aórtica bicúspide. Ver texto. **VAT:** válvula aórtica trivalva. **VAB:** válvula aórtica bicúspide. *Modificado de Brandenburg et al. Am J Cardiol 1983;51:1469-73.*

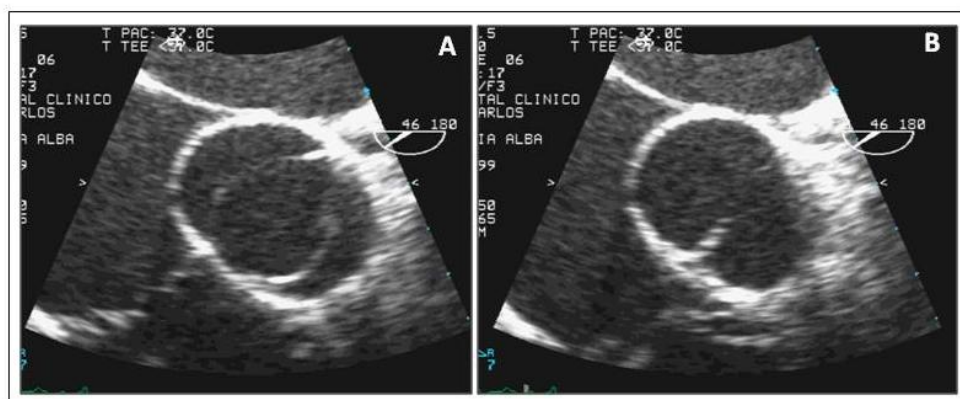


**Figura 15. Aspecto ecocardiográfico de la válvula aórtica bicúspide desde el plano paraesternal eje corto.** Ambas imágenes muestran la válvula aórtica en sístole. Obsérvese la existencia de dos comisuras y dos velos, con un orificio valvular ovalado (en boca de pez). **A:** válvula aórtica bicúspide tipo C (fusión de los velos no coronariano y coronariano izquierdo) y **B:** válvula aórtica bicúspide tipo A (fusión de los velos coronarianos izquierdo y derecho). Flecha: rafe.

El ecocardiograma permite además analizar la función valvular mediante Doppler, así como valorar su posible repercusión a nivel ventricular (función ventricular, espesor y diámetros ventriculares). En todo paciente con una VAB resulta de vital importancia determinar también los diámetros de la raíz aórtica y de la aorta ascendente. De acuerdo con las recomendaciones actuales, se deben proporcionar los diámetros a nivel del anillo aórtico, en la porción media de los senos de Valsalva, en la unión sinotubular y en la aorta ascendente<sup>50</sup>. Dado que la dilatación aórtica suele ser más prominente a nivel de la porción tubular (por encima de la unión sinotubular) es importante conseguir una adecuada visualización de esta región, a veces difícil con ETT. Las mediciones deben realizarse perpendicularmente al eje largo de la aorta, para evitar sobreestimaciones. El diagnóstico de dilatación aórtica requiere la comparación del diámetro obtenido con los diámetros de referencia según edad y superficie corporal<sup>50</sup>.

En aquellos pacientes con problemas de ventana, el ETE puede resultar de utilidad (**figura 16**). Se estima que en aproximadamente un 25% de los pacientes no es posible determinar la morfología valvular mediante ETT<sup>60</sup>. Además, el ETE adquiere

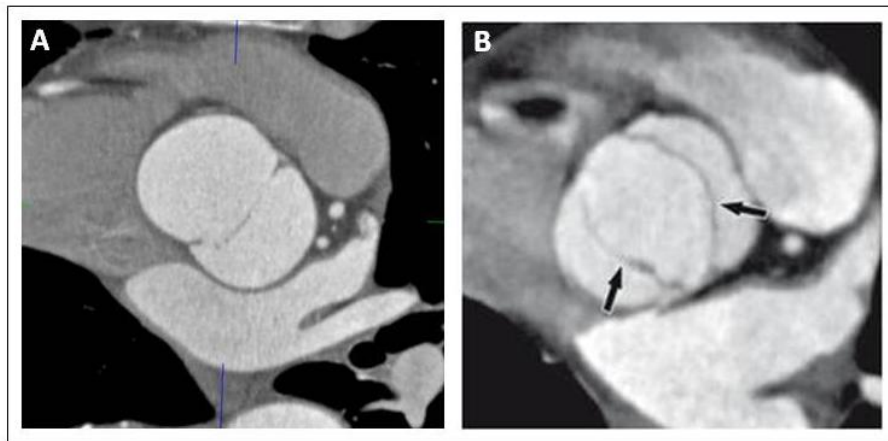
especial relevancia cuando existe sospecha de endocarditis infecciosa, ya que en este contexto su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y la detección de complicaciones perianulares es claramente superior a las del ETT.



**Figura 16. Aspecto de la válvula aórtica bicúspide tipo B en ecocardiografía transesofágica. Plano medioesofágico a 45°. A: imagen en sístole. Se observan dos comisuras y dos velos, con un orificio valvular ovalado. B: imagen en diástole.**

Más recientemente, el desarrollo de la ecocardiografía 3D en tiempo real ha permitido la incorporación definitiva de esta tecnología a los laboratorios de imagen cardíaca y la expansión de sus aplicaciones clínicas<sup>145-147</sup>. Debido a su mayor resolución espacial, resulta de especial utilidad en la valoración del volumen y la masa de las distintas cámaras cardíacas (permite una cuantificación directa), en la valoración de la anatomía y función valvular, en el análisis de la función regional del ventrículo izquierdo (VI) y en la descripción de las cardiopatías congénitas complejas<sup>146, 147</sup>. En cuanto a la patología valvular, la aplicación más extendida de esta técnica es sin duda el estudio de la válvula mitral. Sin embargo, cada vez son más reconocidas sus ventajas en la valoración de la anatomía y función de la válvula aórtica y la raíz aórtica. De ahí que comience a utilizarse en algunos centros para el cálculo del tamaño del anillo aórtico previo a la implantación de válvulas aórticas, ya sean percutáneas o mediante cirugía cardíaca convencional<sup>145</sup>. De momento, no existen estudios que comparen la exactitud diagnóstica de esta técnica con el ETT o el ETE y su valor añadido para la detección de una VAB y la valoración del paciente con patología aórtica no está establecido<sup>52</sup>.

Otras técnicas de imagen como la RM o la TC también permiten valorar la morfología valvular y establecer el diagnóstico de VAB (**Figura 17**). La RM, mediante la técnica del contraste de fase, resulta de utilidad para estudiar la función valvular. Sin embargo, el papel principal de estas dos técnicas de imagen está en la valoración de la aorta ascendente y en el seguimiento de las complicaciones aórticas de estos pacientes, ya que permiten la visualización de la aorta completa y la realización de reconstrucciones (**Figura 18**). Debido a su mayor coste y a cuestiones de seguridad (exposición a radiación, contraste yodado o paramagnético...etc) quedan reservadas para pacientes seleccionados.



**Figura 17. TC con contraste.** Cortes tomográficos a nivel de la raíz aórtica que muestran el aspecto de una válvula aórtica bicúspide tipo B. **A:** diástole y **B:** sístole. Las flechas muestran los dos velos.



**Figura 18. Reconstrucciones de la aorta ascendente, cayado y aorta torácica descendente realizadas con TC (A) y con RM (B).** Ambas pruebas permiten una valoración más precisa que el ecocardiograma de los diámetros aórticos. En **A** se observa un aneurisma de aorta limitado a la raíz. En **B**, se observa una dilatación de la porción tubular de la aorta ascendente.

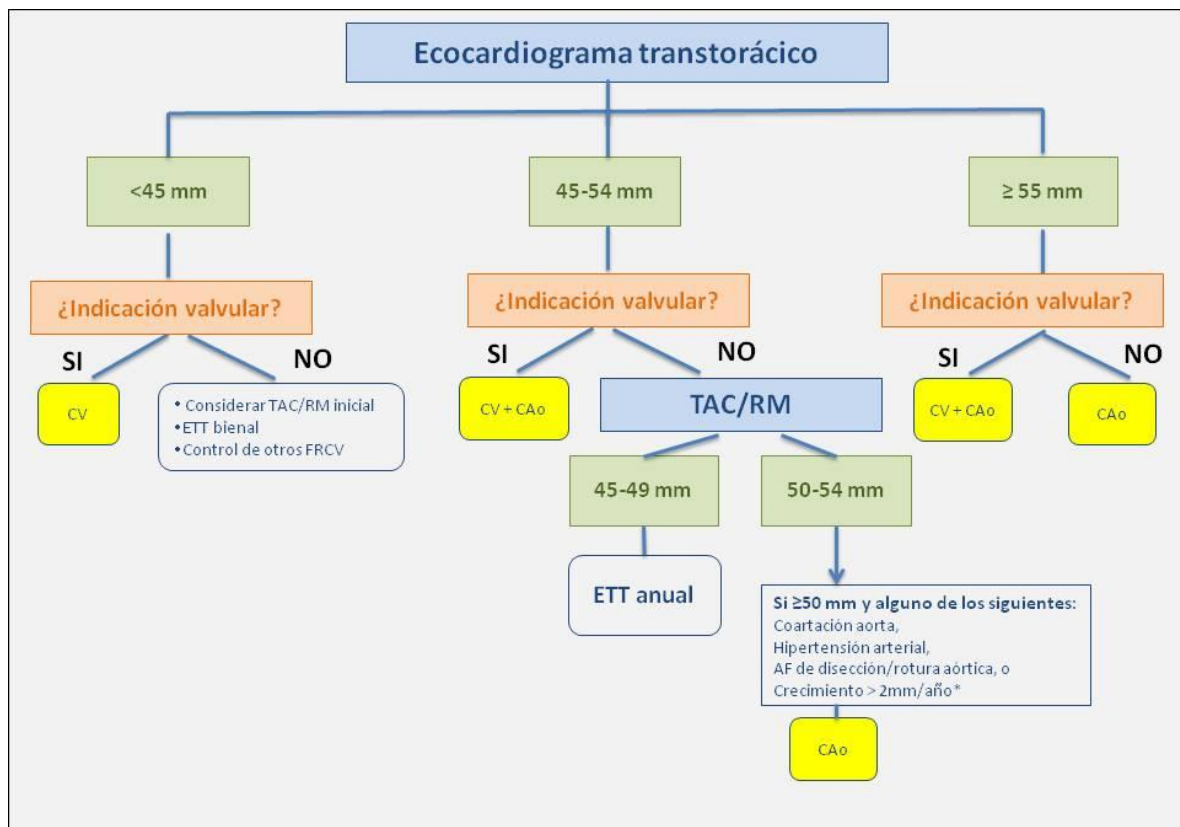
## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

El seguimiento con pruebas de imagen del paciente portador de una VAB tiene como objetivo valorar la morfología y función valvular, la función ventricular y los diámetros de la raíz aórtica y la aorta ascendente. Generalmente, dicho seguimiento se lleva a cabo mediante ETT por su carácter no invasivo, elevada disponibilidad y coste-efectividad. La frecuencia con que deben llevarse a cabo dichos seguimientos depende de la existencia de disfunción valvular y/o de dilatación aórtica. En aquellos pacientes que presentan disfunción valvular o dilatación aórtica (diámetro  $\geq 40$ -45 mm), se recomienda la realización de un estudio ecocardiográfico anual. En el resto de pacientes, un estudio bienal puede ser suficiente<sup>148, 149</sup>. Dado que el ETT no siempre permite una adecuada valoración de las porciones media y distal de la aorta ascendente y del arco aórtico, se recomienda que todos los pacientes, especialmente si presentan dilatación aórtica en el ecocardiograma, sean sometidos a un estudio completo de la aorta mediante TC o RM al menos al inicio del seguimiento como referencia y posteriormente según las necesidades<sup>142, 150, 151</sup>. En la **figura 19** se resumen las recomendaciones relativas al seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

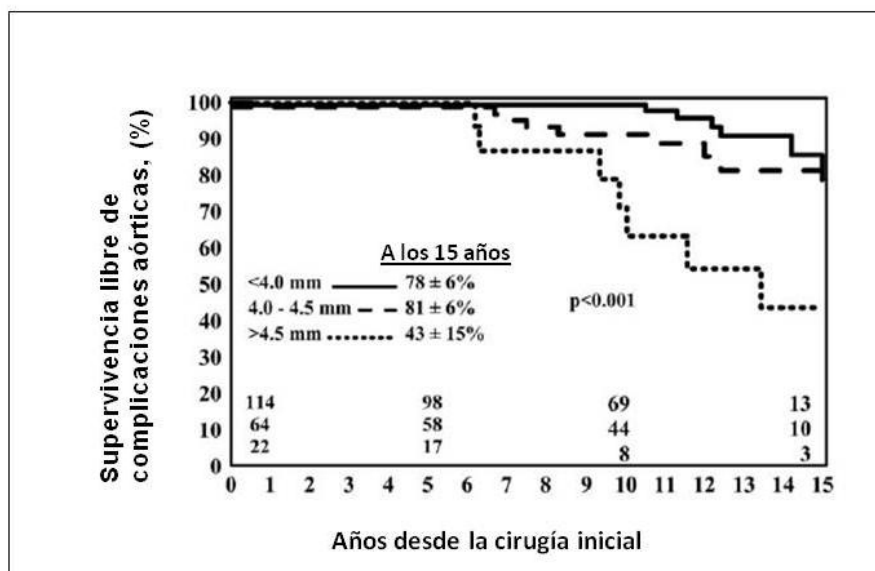
Debido al carácter hereditario de la valvulopatía bicúspide, las guías de práctica clínica establecen la necesidad de realizar un estudio ecocardiográfico a todos los familiares de primer grado de los pacientes portadores de una VAB<sup>50</sup>. En este sentido, es importante tener en cuenta que la dilatación aórtica puede estar presente incluso en aquellos familiares cuya válvula es trivalva<sup>81</sup>.

Los pacientes sometidos a cirugía valvular, pueden desarrollar complicaciones aórticas (aneurisma, disección o muerte) en el seguimiento. Borger et al., en un seguimiento a 10 años de pacientes con VAB sometidos a recambio valvular aislado (edad media 56 años, 76% varones), encontraron que un 9% de los pacientes intervenidos precisaron una cirugía aórtica posterior en la que se reparó un aneurisma aórtico<sup>152</sup>. La probabilidad de precisar una reintervención se relacionó con el diámetro aórtico en el momento de la sustitución valvular y fue especialmente elevada en aquellos cuyo diámetro aórtico en el momento de la intervención inicial se encontraba

entre 45-49 mm (**Figura 20**). Estos hallazgos, enfatizan la necesidad de monitorizar los diámetros aórticos de por vida en estos pacientes y sustentan la recomendación actual de sustituir la aorta ascendente en los pacientes sometidos a cirugía valvular cuando el diámetro aórtico es igual o superior a 45 mm<sup>50, 151</sup>.



**Figura 19. Algoritmo de seguimiento y tratamiento del paciente con VAB de acuerdo a las principales guías de práctica clínica.** AF: antecedentes familiares. CV: cirugía valvular. CAo: cirugía aórtica. ETT: ecocardiograma transtorácico. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. RM: resonancia magnética. TAC: tomografía computerizada.



**Figura 20. Supervivencia libre de complicaciones aórticas (incluye aneurisma, disección o muerte).** Los pacientes con dilatación de aorta ascendente moderada (45-49 mm) presentaban un riesgo significativamente mayor de presentar estas complicaciones que los pacientes con diámetros inferiores a 45 mm. *Modificado de Borger et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128:677-683.*

## TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE

### TRATAMIENTO MÉDICO

Hasta la fecha no existe ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado modificar la historia natural de la valvulopatía bicúspide.

Es importante tratar correctamente la HTA en estos pacientes, especialmente si presentan dilatación aórtica asociada<sup>50</sup>. En todo paciente con aneurisma o dilatación aórtica, se deben conseguir cifras de presión arterial inferiores a 140/90 mmHg. Para muchos autores, es razonable disminuir la presión arterial tanto como el paciente tolere en ausencia de efectos secundarios<sup>50</sup>. En cuanto al fármaco a utilizar con este fin, no se dispone de gran evidencia científica y las recomendaciones actuales constituyen realmente una extrapolación de los datos disponibles en otras poblaciones de pacientes, concretamente en sujetos con Síndrome de Marfan<sup>151</sup>. Clásicamente, se ha recomendado el uso de betabloqueantes para disminuir la velocidad de progresión



de la dilatación aórtica y el riesgo de complicaciones vasculares<sup>50, 151, 153</sup>. En los últimos años, junto a los betabloqueantes, han surgido otras alternativas, como los ARAII, que sobre todo en modelos animales y menos claramente en pacientes con Síndrome de Marfan, han conseguido resultados muy esperanzadores<sup>50</sup>. En este momento, hay en marcha dos ensayos clínicos que pretenden evaluar la eficacia de estos tratamientos en esta población de pacientes. En el primero de ellos (NCT01202721), los pacientes con VAB y dilatación aórtica (diámetro mayor a 37 mm) son aleatorizados a recibir tratamiento con betabloqueantes (atenolol), ARAII (telmisartán) o placebo y se evalúa la velocidad de dilatación aórtica a lo largo del seguimiento. En el segundo de los estudios (NCT01390181), se analiza el efecto del losartán sobre los niveles de MMP-2, MMP-9 y sus inhibidores así como la evolución de los diámetros aórticos en pacientes portadores de VAB con un diámetro aórtico inicial > 40 mm.

Además del tratamiento de la HTA, se recomienda un control exhaustivo de otros FRCV como el tabaquismo y la dislipemia<sup>50</sup>.

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

### **Indicaciones de cirugía en el paciente con VAB**

Uno de los aspectos más importantes del seguimiento y tratamiento de estos pacientes es establecer el momento óptimo de la cirugía. Para ello, es fundamental la valoración periódica y adecuada de la función valvular y de los diámetros aórticos. Las características epidemiológicas de esta población, en su mayoría jóvenes, añade cierta complejidad a esta decisión no solo en cuanto a determinar el momento de la cirugía, sino también en la elección de la técnica quirúrgica.

En aquellos pacientes que desarrollan disfunción valvular, las indicaciones de cirugía son superponibles a las establecidas para los pacientes con una VAT y quedan recogidas en la **tabla 3**<sup>151, 153</sup>. En cuanto a mortalidad postoperatoria y complicaciones, los resultados de la cirugía valvular en estos pacientes no parecen diferir de los reportados en pacientes con VAT<sup>154</sup>. Además, si comparamos dos de las series quirúrgicas más amplias, la mortalidad postoperatoria intrahospitalaria parece haber

mejorado a lo largo del tiempo pasando de un media de 2.8% (1960-1995) a 1.5% (1990-2003)<sup>155, 156</sup>. Los resultados a largo plazo son también satisfactorios, con una supervivencia a los 15 años de la cirugía de recambio valvular que se sitúa entre el 68 y el 78% y que, en cualquier caso, no se diferencia de la observada en pacientes con VAT<sup>154</sup>. Dado que la coexistencia de disfunción valvular y dilatación aórtica es más frecuente que en la población general, es imprescindible valorar los diámetros aórticos antes de la intervención, ya que muchos de estos pacientes requerirán una cirugía combinada. Uno de los aspectos más relevantes desde el punto de vista clínico, es decidir el diámetro a partir del cual la sustitución valvular aórtica ha de acompañarse de cirugía sobre la aorta ascendente. Si bien la cirugía combinada electiva no incrementa de forma significativa la mortalidad perioperatoria en centros con experiencia ( $1,8\% \pm 0,3\%$  vs  $1,5\% \pm 0,2\%$ ), si parece incrementar el riesgo de sangrado y la necesidad de transfusión y añade complejidad en las reintervenciones futuras<sup>157</sup>. Este último aspecto es importante puesto que en general se trata de pacientes jóvenes en los que la posibilidad de una reintervención futura por problemas asociados a la prótesis implantada o por otras indicaciones (ej. desarrollo de enfermedad coronaria) no es despreciable. Como se ha mencionado previamente, las guías de práctica clínica recomiendan la reparación aórtica concomitante en pacientes que van a ser sometidos a recambio valvular electivo siempre que el diámetro aórtico sea  $\geq 45$  mm<sup>50, 52, 151</sup>.

En presencia de una válvula aórtica normofuncionante, el principal determinante de la indicación quirúrgica es el diámetro aórtico, aunque se han de considerar otros factores adicionales (ej. antecedentes de disección, grado de control tensional...etc). Los pacientes con VAB junto con los pacientes con Síndrome de Marfan, constituyen un subgrupo en el que clásicamente se han establecido umbrales para la cirugía aórtica electiva o profiláctica inferiores a los considerados en la población general (pacientes con VAT y aneurisma degenerativo). En la **tabla 3** se recogen las recomendaciones publicadas en las Guías de Valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología vigentes en el momento en que se reclutaron los pacientes incluidos en este trabajo<sup>153</sup>.

En la última versión de estas mismas guías, publicada en el año 2012<sup>151</sup>, dichas recomendaciones han sido modificadas como consecuencia principalmente de la

publicación de los datos de dos series prospectivas con seguimiento a largo plazo (**tabla 3**). Ambas series sugieren que el riesgo de complicaciones aórticas es inferior al inicialmente estimado y claramente distinto al observado en el Síndrome de Marfan<sup>94</sup>,<sup>95</sup>. Los pacientes con dilatación aórtica y síntomas sugestivos de un aneurisma en expansión, tienen indicación de cirugía urgente cualquiera que sea el diámetro aórtico<sup>50</sup>.

Tabla 3. INDICACIÓN DE CIRUGÍA EN EL PACIENTE CON VAB	
Indicación de la cirugía*	Grado de recomendación (nivel de evidencia)
<b>ESTENOSIS AÓRTICA</b>	
<b>Estenosis aórtica severa</b>	
- Sintomática	I (B)
- Pacientes con indicación de cirugía de revascularización, aórtica o sobre otra válvula	I (C)
- Asintomáticos pero con FE<50% (no atribuible a otras causas)	I (C)
- Asintomáticos con prueba de esfuerzo anormal (síntomas con ejercicio)	I (C)
- Asintomáticos con respuesta hipotensiva** en prueba de esfuerzo	IIa (C)
- Asintomáticos con calcificación valvular importante y rápida progresión(¥)	IIa (C)
<b>Estenosis aórtica moderada</b>	
- Con indicación de cirugía de revascularización, aórtica o sobre otra válvula	IIa (C)
<b>Estenosis aórtica de bajo gradiente (&lt;40 mmHg) con disfunción ventricular y reserva contráctil</b>	IIa (C)
<b>INSUFICIENCIA AÓRTICA</b>	
<b>Insuficiencia aórtica severa</b>	
- Sintomática	I (B)
- Asintomáticos con FE≤50%	I (B)
- Pacientes con indicación de cirugía de revascularización, aórtica o sobre otra válvula	I (C)
- Asintomáticos con FE>50% pero dilatación del VI (DTD>70 mm o DTS>50 mm)	IIa (C)
<b>DILATACIÓN AÓRTICA EN AUSENCIA DE DISFUNCIÓN VALVULAR SIGNIFICATIVA (§)</b>	
<b>Diámetro ≥55 mm</b>	IIa (C)
<b>Diámetro ≥50 mm con alguno de los siguientes factores de riesgo</b>	
- Coartación de aorta	IIa (C)
- HTA	IIa (C)
- Historia familiar de disección aórtica	IIa (C)
- Aumento en el diámetro aórtico >2 mm/año***	IIa (C)

\* Se muestran únicamente las indicaciones de cirugía con una recomendación de tipo I o IIa junto a su nivel de evidencia.

\*\* Caída de PA por debajo de la basal. ¥ Aumento anual en la velocidad pico ≥ 3m/s.

\*\*\* En mediciones repetidas utilizando la misma técnica de imagen, en la misma localización y confirmado con otra técnica.

§ En el momento de inclusión de los pacientes del estudio la indicación vigente era **diámetro ≥50 mm**.

DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesistólico; FE: fracción de eyección; HTA: hipertensión arterial;

## **Técnicas quirúrgicas**

Existe un amplio abanico de técnicas quirúrgicas disponibles en un paciente con VAB<sup>155</sup>. Los principales factores que determinan la técnica de elección son el grado de afectación valvular, la existencia o no de dilatación aórtica, la edad del sujeto y la experiencia del centro.

El tratamiento estándar del paciente con valvulopatía significativa y sin dilatación aórtica es la sustitución valvular aórtica. El tipo de prótesis a implantar es todavía hoy objeto de debate. La mayoría de estos pacientes son jóvenes en el momento de la sustitución valvular y, por tanto, la mayor durabilidad de las prótesis metálicas supone una ventaja teórica importante. Sin embargo, no hemos de olvidar que esto obliga a mantener tratamiento anticoagulante de por vida y que, si bien el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas es bajo en esta población, la incidencia acumulada de estas complicaciones a lo largo de la vida no es despreciable. Por este motivo, en los últimos años se ha incrementado el número de pacientes que reciben una prótesis biológica. Dos factores explican esta tendencia: 1) la mayor durabilidad de las prótesis biológicas actuales (el 80% de los pacientes están libres de reintervención a los 12 años) y, b) la constante reducción del riesgo asociado a la reoperación, que ha determinado que en la actualidad se aproxime al de la intervención inicial y podría incluso igualar al de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas<sup>158</sup>.

En grupos muy seleccionados de pacientes son posibles las técnicas de reparación valvular. Estas técnicas, que adolecen de las desventajas asociadas a las prótesis valvulares, son factibles en pacientes con insuficiencia aórtica aislada y válvulas poco calcificadas<sup>159-163</sup>. Aunque constituyen una alternativa atractiva en población joven, su principal limitación teórica es la durabilidad a largo plazo de la reparación ya que sabemos que estas válvulas muestran una gran predisposición a la calcificación. Además, debido a su complejidad técnica, están disponibles solo en algunos centros. Es posible que en grupos con experiencia y con una adecuada selección de los pacientes los resultados no difieran significativamente de los observados en la sustitución valvular. Forteza et al., analizaron los resultados precoces

y la durabilidad a medio plazo de las técnicas de conservación de la válvula aórtica en una serie retrospectiva de 51 pacientes con VAB y aneurisma de la raíz (n=32) o de la aorta ascendente (n=19)<sup>164</sup>. En la mayoría de los pacientes la indicación de cirugía se basó en el diámetro aórtico y, en consecuencia, más de la mitad de ellos no tenía insuficiencia aórtica significativa previa a la intervención. La morbilidad perioperatoria fue muy baja y tras un seguimiento mediano de 36 meses, todos los pacientes estaban libres de insuficiencia aórtica significativa (grado > II), solo uno de ellos mostraba degeneración de los velos aórticos y ninguno había precisado reintervención quirúrgica<sup>164</sup>.

La técnica de Ross o autoinjerto pulmonar, en la que la válvula pulmonar y la raíz de la arteria pulmonar del propio paciente se colocan en posición aórtica y son sustituidas por un homoinjerto de cadáver en posición pulmonar, comparte algunas ventajas teóricas con las técnicas de reparación valvular previamente mencionadas<sup>149, 158</sup>. Al no existir material protésico, se evitan los riesgos asociados a la anticoagulación crónica y la válvula pulmonar en posición aórtica ha mostrado una durabilidad y un perfil hemodinámico excelente en la mayoría de las series. Todo esto hace que se considerara inicialmente como una alternativa atractiva a la sustitución valvular convencional, especialmente en población pediátrica y adultos jóvenes<sup>158</sup>. La identificación de cambios degenerativos en la capa media de la arteria pulmonar similares a los observados en la raíz aórtica en estos pacientes, han determinado su abandono por el riesgo teórico de desarrollar dilatación o aneurismas del autoinjerto en el seguimiento<sup>124</sup>.

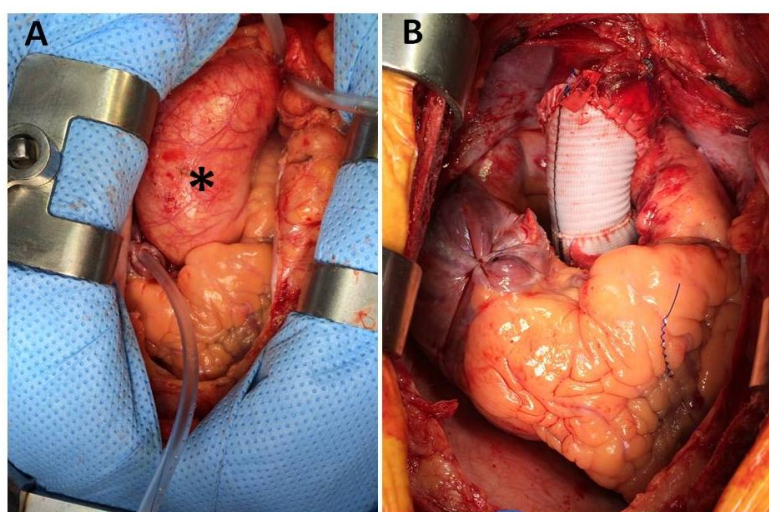
La valvuloplastia aórtica percutánea queda reservada para los escasos pacientes en los que la intervención sobre la válvula es necesaria en edad pediátrica<sup>158</sup>.

Por último, en los últimos tiempos la implantación de prótesis aórticas percutáneas se ha constituido como una alternativa a la cirugía convencional en pacientes de alto riesgo quirúrgico, también en este subgrupo de pacientes. Los ensayos iniciales (ej. PARTNER) excluyeron a los pacientes con VAB por el teórico riesgo de malposición de la prótesis como consecuencia de la excentricidad del orificio valvular y de la asimetría en la calcificación. Sin embargo, estudios más recientes han

puesto de manifiesto resultados superponibles a los observados en pacientes con VAT en pacientes seleccionados con VAB<sup>165</sup>.

En el otro extremo del espectro, se situarían aquellos pacientes que presentan dilatación aórtica significativa, pero en los que la válvula es normofuncionante. En este subgrupo son posibles las técnicas de reparación aórtica con preservación valvular, en las que se restauran los diámetros y la geometría aórtica manteniendo la válvula nativa. Existen dos variantes principales: el remodelado de la raíz aórtica (técnica de Yacoub) y la reimplantación de la válvula aórtica (técnica de David)<sup>149, 166</sup>.

Por último, cuando se precisa una cirugía combinada la técnica más utilizada es la sustitución de la válvula aórtica, raíz aórtica y aorta ascendente por un tubo valvulado de Dacron, donde posteriormente se reimplantan las arterias coronarias (técnica de Bentall-Bono)<sup>167</sup>. En función de la edad y las preferencias del paciente, la válvula protésica puede ser mecánica o biológica (**figura 21**)<sup>149, 166</sup>. Otra alternativa es la sustitución de la válvula aórtica acompañada de la sustitución de la aorta ascendente (por encima de la unión sinotubular), conservando la raíz aórtica<sup>149, 166</sup>. En general, se reserva para pacientes ancianos con estenosis valvular significativa en los que la dilatación aórtica está confinada a la porción tubular de la aorta ascendente. Su principal limitación es el riesgo de dilatación, a largo plazo, de los senos aórticos<sup>149, 166</sup>.



**Figura 21.** Imágenes obtenidas en quirófano durante la reparación quirúrgica de un aneurisma de aorta ascendente. **A:** Vista del aneurisma de aorta ascendente en el campo quirúrgico (\*). La cabeza del paciente se situaría en la parte superior de la imagen. **B:** Mismo paciente tras la corrección quirúrgica mediante la técnica de Bentall-Bono, en la que se sustituyen la válvula y el segmento aneurismático por un tubo valvulado.

## **RECOMENDACIONES SOBRE LA PRÁCTICA DEPORTIVA Y EL ESTILO DE VIDA**

Una elevada proporción de sujetos a los que se diagnostica una VAB son jóvenes y están asintomáticos en el momento del diagnóstico. Por ello, no es excepcional que realicen actividades deportivas y que un aspecto importante en el tratamiento sea el consejo en relación al tipo de actividad física que pueden realizar. Sin embargo, no existen muchos datos en la literatura sobre el riesgo de muerte súbita y de complicaciones aórticas relacionadas con el deporte en estos pacientes. Las recomendaciones actuales fueron establecidas en la 36ª Conferencia de Bethesda (2005) y dependen de la situación clínica del paciente (sintomático o no), del tipo y grado de lesión valvular y de la existencia o no de dilatación aórtica<sup>168</sup>. Dichas recomendaciones quedan resumidas en la **tabla 4**.

Como se ha mencionado con anterioridad, otra de las complicaciones asociadas a la existencia de una VAB es el riesgo de endocarditis infecciosa. Las últimas recomendaciones han limitado las indicaciones de profilaxis antibiótica exclusivamente a los pacientes de alto riesgo, entre los que no se encuentran los portadores de una VAB, con independencia de la existencia de disfunción valvular<sup>169</sup>. En el subgrupo de pacientes con VAB, las indicaciones de profilaxis antibiótica quedarían restringidas a los pacientes con un episodio previo de endocarditis o aquellos que ya hayan sido sometidos a una cirugía valvular (recambio o reparación)<sup>169</sup>.

También existe poca información en la literatura acerca de la evolución de la gestación en las pacientes con VAB. Los principales determinantes tanto del pronóstico materno como fetal son el grado de afectación valvular y la existencia de dilatación aórtica. Las pacientes con VAB normofuncionante y sin dilatación aórtica (diámetro <40 mm) tienen un riesgo similar al de la población general. Por el contrario, la gestación se considera contraindicada y se recomienda la corrección quirúrgica previa, en los siguientes supuestos<sup>170</sup>:

1. Diámetro aórtico superior a 50 mm (o  $>27.5 \text{ mm/m}^2$ ).
2. Pacientes con estenosis aórtica severa sintomática o asintomática si presentan disfunción ventricular o una respuesta anormal en la ergometría.

3. Pacientes con insuficiencia aórtica severa sintomática o asintomática si presentan disfunción ventricular o dilatación ventricular significativa.

Tabla 4. VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y PRÁCTICA DEPORTIVA		
TIPO DE ALTERACIÓN	GRAVEDAD	RECOMENDACIONES
ESTENOSIS AÓRTICA	Leve	<i>Sin restricciones para la práctica de deportes competitivos</i> <i>Se precisan reevaluaciones periódicas</i>
	Moderada	<i>Deportes de baja intensidad</i> <i>Excepcionalmente en función de la ergometría, se puede considerar la participación en deportes de intensidad moderada</i> <i>En sujetos sintomáticos, se desaconseja la práctica de deportes competitivos</i>
	Severa	<i>Restricción completa de deportes competitivos</i>
INSUFICIENCIA AÓRTICA	Leve	<i>Asintomáticos y sin dilatación ventricular, sin restricciones</i>
	Moderada	<i>Asintomáticos y sin dilatación ventricular, sin restricciones</i> <i>Con dilatación moderada del VI (60-65 mm), realizar ergometría para estratificación del riesgo</i> <i>Sintomáticos o con dilatación severa del VI (&gt;65 mm), restricción completa de deportes competitivos</i>
	Severa	<i>Dilatación moderada del VI (60-65 mm), realizar ergometría para estratificación del riesgo</i> <i>Dilatación importante del VI (&gt;65 mm) o sintomáticos, restricción completa</i>
DILATACIÓN AÓRTICA	Diámetro <40 mm y sin valvulopatía	<i>Sin restricciones</i>
	Diámetro 40-45 mm	<i>Solo deportes de intensidad leve-moderada sin riesgo traumático</i>
	Diámetro >45 mm	<i>Exclusivamente deportes de baja intensidad</i>



## IV. HIPÓTESIS

---

La presencia de una VAB es consecuencia de una anomalía en la valvulogénesis. Aunque las series más recientes sugieren que la supervivencia global de estos pacientes no difiere significativamente de la observada en la población general, la presencia de una VAB se asocia a morbilidad significativa. Especialmente relevante es la mayor propensión, en comparación con los portadores de una VAT, que tienen estos pacientes al desarrollo de dilatación aórtica progresiva desde edades tempranas de la vida. Esta dilatación aórtica predispone a dos complicaciones que, si bien parecen infrecuentes en los estudios más recientes, son muy temidas por su alta morbimortalidad: la disección y la rotura aórtica. La única medida eficaz para evitar ambas es llevar a cabo una cirugía aórtica profiláctica, cuya indicación se basa principalmente en el diámetro aórtico.

Las teorías más recientes sugieren que dicha dilatación es consecuencia de defectos estructurales y/o funcionales en la pared aórtica, motivo por el que se ha acuñado el término de ***aortopatía bicúspide***. La existencia de estas anomalías estructurales o funcionales se ha utilizado para recomendar la cirugía aórtica profiláctica de forma más precoz en esta población.

La hipótesis de este trabajo es que debido a la existencia de esta aortopatía bicúspide, la histología de los aneurismas que se desarrollan en el seno de una VAB deberían presentar características histológicas distintivas respecto a los que aparecen en los pacientes portadores de una válvula aórtica normal o trivalva (VAT). Además, la población de pacientes portadores de una VAB presenta un curso clínico muy variable y los factores que lo determinan son poco conocidos. Por ello, la identificación de otras variables clínicas que se asocien a las formas más severas de aortopatía, permitiría identificar a los subgrupos de pacientes más proclives a presentar complicaciones e idealmente individualizar aspectos del tratamiento como la indicación quirúrgica.

## V. OBJETIVOS

---

### PRINCIPALES

1. Determinar si existe relación entre la morfología valvular (bicúspide o tricúspide) y el grosor de la capa media en los pacientes con aneurismas de aorta ascendente.
2. Estudiar si existen diferencias en cuanto al patrón de vascularización de la pared aórtica en relación a la morfología valvular.
3. Establecer si existe asociación entre la morfología valvular y los siguientes cambios degenerativos de la capa media: fibrosis, necrosis quística (o degeneración mucoide), calcificación y fragmentación de las fibras elásticas.

### SECUNDARIOS

4. Identificar otras variables clínicas que afecten al grosor de la capa media y construir un modelo predictivo ajustado por las variables más relevantes.
5. Identificar otros predictores del nivel de penetración de los *vasa vasorum* en la capa media aórtica y ajustar un modelo predictivo.
6. Analizar la influencia de otras variables clínicas en los cambios degenerativos observados en la capa media.

## VI. MÉTODOS

---

### PACIENTES

Se diseñó una serie de casos en la que se incluyeron de forma prospectiva todos aquellos pacientes sometidos a cirugía electiva sobre la aorta ascendente en nuestro centro desde Enero de 2005 hasta Diciembre de 2007. Los pacientes con valvulopatía reumática, Síndrome de Marfan, Síndrome de Loeys-Dietz u otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo, así como los pacientes con cromosomopatías fueron excluidos. También se excluyeron los pacientes con antecedentes de cirugía sobre la aorta (reintervenciones), ya que en este subgrupo de pacientes no se puede excluir que parte de los hallazgos histológicos estén relacionados con la intervención previa (cicatrización).

Todas las variables demográficas y clínicas de interés fueron recogidas de forma prospectiva durante el ingreso, mediante revisión de la historia clínica y/o entrevista personal.

### DETERMINACIÓN DE LA MORFOLOGÍA VALVULAR

La morfología valvular (VAB o VAT) fue determinada por ecocardiograma (ETT o ETE) antes de la intervención quirúrgica y/o mediante exploración visual directa durante la misma. En aquellos casos en los que hubo discrepancia entre el diagnóstico ecocardiográfico y la valoración del equipo quirúrgico, se consideró ésta última como patrón oro.

En el estudio ecocardiográfico se consideraron bicúspides todas aquellas válvulas con dos comisuras y una apertura característica en boca de pez en el plano paraesternal eje corto, con independencia de la presencia o no de rafe valvular y de la disposición de las comisuras. Otras características como el “doming” (morfología valvular en cúpula durante la sístole) o el cierre excéntrico, fueron también

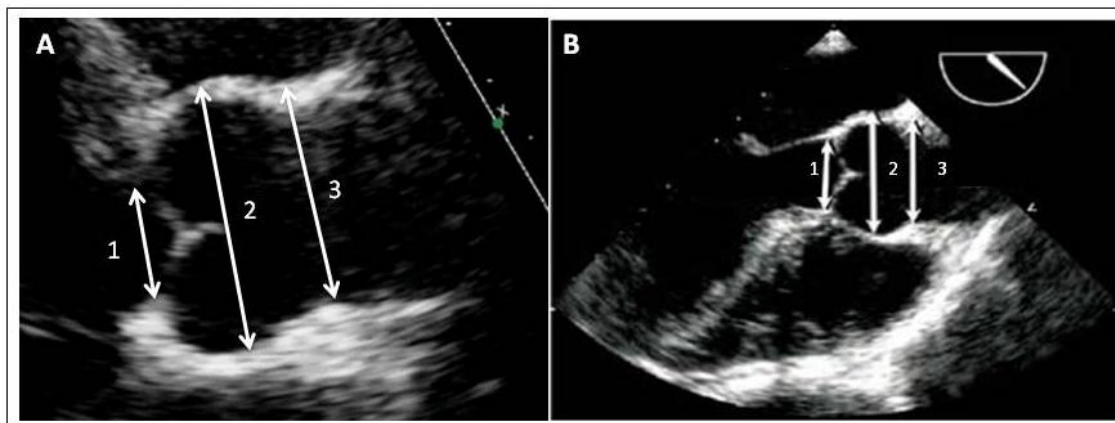
consideradas en el diagnóstico final. Los pacientes fueron divididos en dos grupos en función de la morfología valvular.

## DETERMINACIÓN DE LOS DIÁMETROS AÓRTICOS

Los diámetros aórticos fueron medidos antes de la intervención mediante ecocardiografía, TC o RM.

### DETERMINACIÓN DE LOS DIÁMETROS Y LA DILATACIÓN AÓRTICA POR ECOCARDIOGRAFÍA

Para cada paciente y siempre que fue técnicamente posible se registraron los diámetros aórticos máximos en diástole en los siguientes segmentos: a) anillo aórtico (en el punto de implantación de los velos aórticos), b) senos de Valsalva (porción media), c) unión sinotubular y d) porción tubular de la aorta ascendente (**Figura 22**).

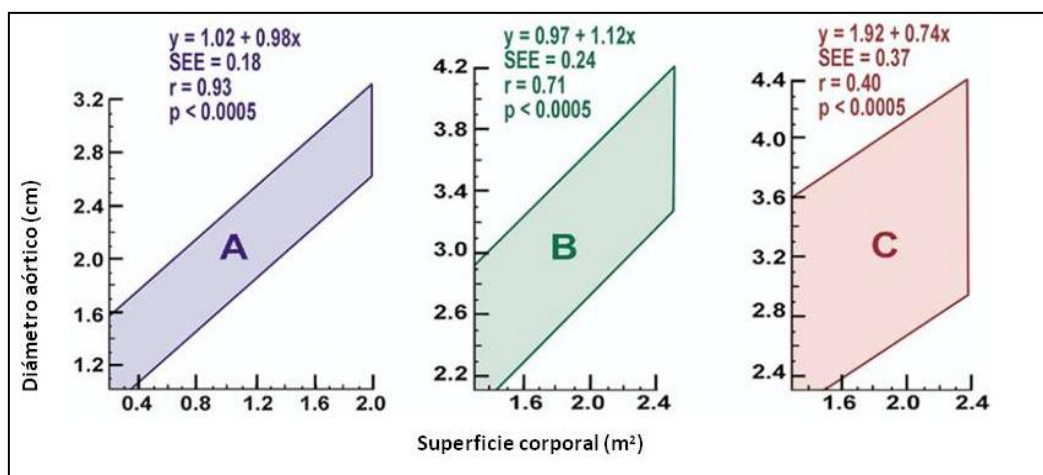


**Figura 22. Determinación de los diámetros de la raíz aórtica mediante ecocardiografía. A:** imagen de la raíz aórtica tomada mediante ecocardiografía transtorácica desde la ventana paraesternal, eje largo. **B:** imagen de la raíz aórtica obtenida mediante ecocardiografía transesofágica (plano medioesofágico a 120°). En ambas imágenes se muestran los distintos diámetros que deben ser considerados a excepción del diámetro de la porción tubular de la aorta ascendente (no mostrado). Obsérvese como según la técnica *leading edge-to-leading edge* (recomendada para todos los diámetros excepto para el del anillo), el grosor de la pared anterior queda incluido en la medición.

Siguiendo las recomendaciones actuales, las mediciones se realizaron de forma perpendicular al eje largo de la aorta, en el plano paraesternal eje largo y según la

técnica *leading-edge*, excepto para el diámetro del anillo (técnica *inner edge*)<sup>171</sup>. Todos los diámetros fueron indexados por la superficie corporal.

Se consideró que existía **dilatación (o ectasia)** de la raíz aórtica y/o aorta ascendente si el máximo diámetro observado en cualquiera de los niveles descritos superaba el intervalo dado por el diámetro normal predicho + 2 SD<sup>49, 50</sup>. El diámetro normal en función de la edad y la superficie corporal se tomó de los nomogramas obtenidos por Roman et al. (**figura 23**)<sup>172</sup>. Se definió **aneurisma** como aquella dilatación aórtica que superaba en 1.5 veces el diámetro predicho<sup>49, 50</sup>.



**Figura 23. Diámetro aórtico normal en la raíz aórtica en función de la edad y superficie corporal. A:** nomograma para niños y adolescentes, **B:** nomograma para adultos de 20-39 años y **C:** nomograma para adultos de edad igual o superior a 40 años. Modificado de Roman et al. *Am J Cardiol* 1989;64: 507-12.

## **DETERMINACIÓN DE LOS DIÁMETROS Y LA DILATACIÓN AÓRTICA POR TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA**

De acuerdo a las recomendaciones actuales, se recogieron los diámetros máximos externos (incluyendo la pared) en los siguientes segmentos: porción media de los senos de Valsalva, unión sinotubular y porción tubular de la aorta ascendente. Las mediciones fueron realizadas de forma perpendicular al eje del flujo sanguíneo<sup>50</sup>.

Se consideró que existía **dilatación (o ectasia)** aórtica cuando el diámetro observado excedía el diámetro considerado normal para ese segmento (superior al

intervalo definido por la media + 2 SD)<sup>49, 50</sup>. Se definió **aneurisma** como la existencia de un diámetro aórtico 1.5 veces superior al considerado normal<sup>49, 50</sup>.

La **tabla 5** muestra los rangos de valores normales para el diámetro de la raíz aórtica (en este caso, porción media de los senos de Valsalva) para varones y mujeres. En las **figuras 24A** (mujeres) y **24B** (varones) se presentan los nomogramas para la aorta ascendente en función de la edad y superficie corporal<sup>49, 173</sup>.

Tabla 5. DIÁMETROS AÓRTICOS NORMALES POR TC EN POBLACIÓN ADULTA	
Segmento de aorta	Rango normal (cm)
Raíz (mujeres)	3.5-3.7
Raíz (varones)	3.6-3.9

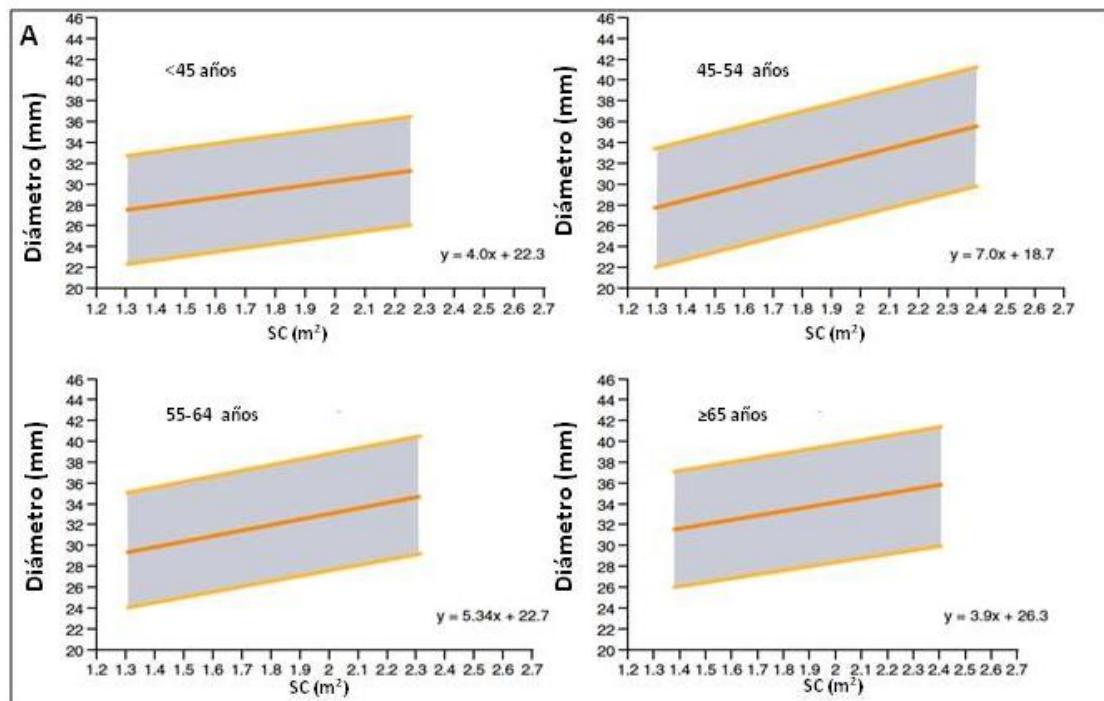


Figura 24A. Valores de referencia normales para el diámetro de la aorta ascendente (medido a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar mediante TC) en función de la edad y superficie corporal en mujeres. Modificado de Wolak et al. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1(2): 200-8.

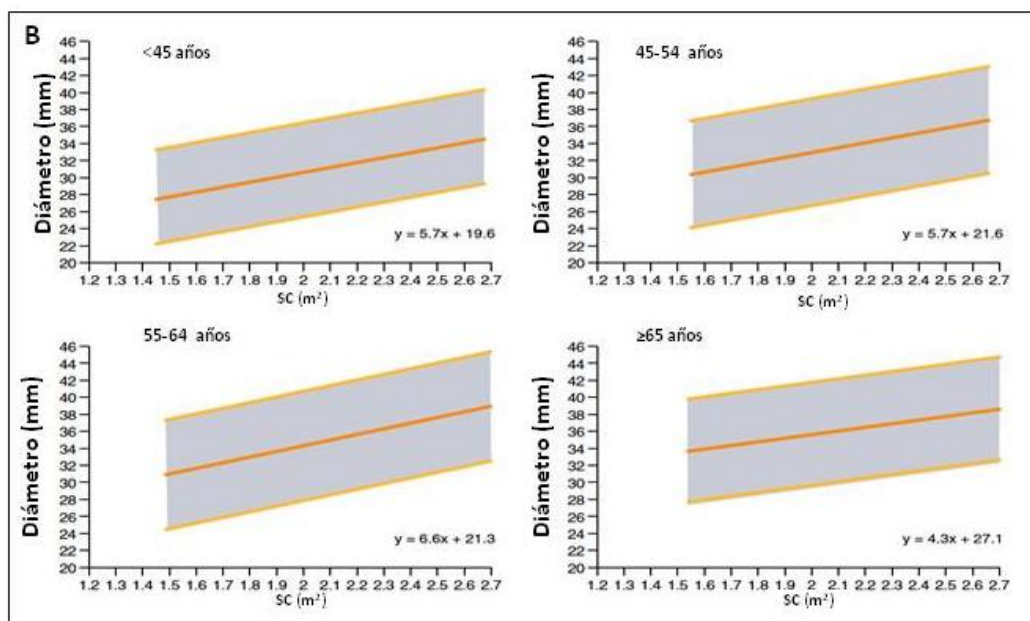


Figura 24B. Valores de referencia normales para el diámetro de la aorta ascendente (medido a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar mediante TC) en función de la edad y superficie corporal en varones. Modificado de Wolak et al. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1(2): 200-8.

## DETERMINACIÓN DEL PATRÓN DE DILATACIÓN AÓRTICA

En función de la localización del diámetro aórtico máximo observado en cualquiera de las técnicas de imagen utilizadas, se definieron dos patrones morfológicos de dilatación aórtica: **a) dilatación de raíz aórtica**, cuando el diámetro máximo se localizaba en los senos de Valsalva y **b) dilatación de aorta ascendente**, cuando el diámetro máximo estaba situado en la porción tubular de la aorta ascendente.

## ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VALVULAR

La función valvular fue analizada mediante ETT siguiendo las recomendaciones recogidas en las principales guías de práctica clínica<sup>153, 174, 175</sup>. La severidad de la estenosis aórtica se definió en función del gradiente medio, la velocidad máxima y el área valvular aórtica (AVA), estableciendo las categorías recogidas en la **tabla 6**<sup>174</sup>. La cuantificación de la insuficiencia valvular, se llevó a cabo por la combinación de métodos semicuantitativos (anchura de la vena contracta, tiempo de hemipresión,

características del flujo en aorta torácica descendente) y de métodos cuantitativos (determinación del orificio regurgitante y del volumen de regurgitación por el método PISA) cuando fue posible<sup>175</sup>. La **tabla 6** recoge los criterios utilizados para clasificar la severidad de la lesión valvular.

Tabla 6. VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA FUNCIÓN VALVULAR*			
Parámetro	Leve	Moderada	Severa
<b>ESTENOSIS AÓRTICA</b>			
Área Valvular Aórtica (cm <sup>2</sup> )	>1,5	1,0-1,5	>1,0
Área Valvular Aórtica indexada (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	>0,85	0,6-0,85	<0,6
Gradiente medio (mmHg)	<30	30-50	>50
Velocidad máxima (m/s)	2,6 2,9	3,0-4,0	>4,0
Relación de velocidades (TSVI/Ao)	>0,50	0,25-0,50	<0,25
<b>INSUFICIENCIA AÓRTICA</b>			
Anchura vena contracta (mm)	<3	3-6	>6
Inversión flujo en aorta descendente §	<i>breve, protodiastólico</i>	<i>Intermedio</i>	<i>Holodiastólico</i>
Tiempo de hemipresión (ms)	>500	200-500	<200
Orificio regurgitante efectivo (mm <sup>2</sup> )	<10	10-30	≥30
Volumen de regurgitación (ml)	<30	30-60	≥60

\*Baumgartner et al. Eur J Echocardiogr 2009;10(1):1-25. Lancellotti et al. Eur J Echocardiogr 2010;11(3):223-44. Ao: aorta. TSVI: tracto de salida del VI. § Velocidad telediastólica >20 cm/s.

En el presente estudio, se consideraron significativas aquellas valvulopatías de grado igual o superior a moderado. Con el objeto de poder evaluar la posible relación entre el grado y el tipo de lesión valvular (factores hemodinámicos) con los hallazgos histológicos, los pacientes fueron divididos en cuatro categorías diagnósticas de acuerdo a la valoración ecocardiográfica de la **función valvular**:

**1) Normofuncionante:** pacientes con hemodinámica valvular aórtica normal o lesiones valvulares no significativas (grado leve).

**2) Estenosis aórtica:** pacientes con estenosis valvular de grado moderado o mayor.

**3) Insuficiencia aórtica:** individuos con insuficiencia valvular de grado moderado o superior.



**4) Doble lesión valvular:** aquellos pacientes con presencia simultánea de estenosis e insuficiencia valvular significativas (es decir, grado igual o superior a moderado).

El **tipo de lesión valvular** también se analizó de forma binaria, clasificando a los pacientes en función de la lesión valvular predominante (estenosis o insuficiencia).

## **OTRAS VARIABLES Y DEFINICIONES**

### **ENFERMEDAD CORONARIA**

Se consideró la existencia de enfermedad coronaria en cualquiera de los siguientes supuestos: 1) documentación de estenosis coronarias severas en una coronariografía previa (estenosis  $\geq 50\%$  en el tronco coronario izquierdo o  $\geq 70\%$  en cualquier otra localización), 2) antecedentes de revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) y 3) historia de infarto previo o angina estable.

### **DIABETES MELLITUS**

Se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus en aquellos pacientes que se encontraban bajo tratamiento hipoglucemiante (insulina o antidiabéticos orales) en el momento del ingreso o que cumplían criterios diagnósticos de diabetes según las recomendaciones de la *American Diabetes Association* (ADA): 1) glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl, 2) glucemia casual  $\geq 200$  mg/dl junto con síntomas cardinales, 3) glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las dos horas de un test de sobrecarga oral de glucosa o 4) hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$ <sup>176</sup>.

### **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Se consideraron hipertensos todos aquellos sujetos que o bien recibían medicación hipotensora antes del ingreso, o bien presentaron cifras repetidas de PA superiores a 140/90 mmHg durante el ingreso.

## **INSUFICIENCIA RENAL**

Se estableció el diagnóstico de insuficiencia renal en función del valor del filtrado glomerular obtenido a partir de la fórmula MDRD-4. Se consideró indicativo de insuficiencia renal un valor inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## **INDICACIÓN QUIRÚRGICA**

Los pacientes fueron clasificados en función de la indicación quirúrgica en tres grupos: **A) valvulopatía, B) diámetro aórtico o C) mixta**. Se incluyeron en el primer grupo (valvulopatía) aquellos pacientes en los que el motivo principal de la intervención era la gravedad de la afectación valvular y que cumplían los criterios establecidos en las guías de práctica clínica (**tabla 3**)<sup>153</sup>. En el grupo B (diámetro aórtico), se incluyeron los pacientes remitidos a cirugía únicamente porque el diámetro máximo aórtico había alcanzado los límites en los que se considera indicada la reparación quirúrgica. Los pacientes del grupo C tenían indicación de cirugía tanto por el diámetro aórtico alcanzado como por el grado de disfunción valvular.

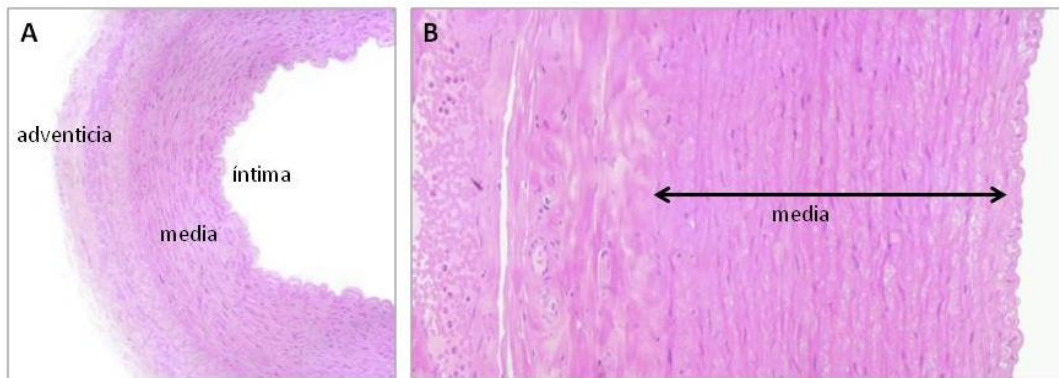
## **ESTUDIO HISTOLÓGICO**

Las muestras de tejido aórtico fueron obtenidas durante la intervención quirúrgica, siempre a nivel de la aorta ascendente y en los segmentos con dilatación aórtica y se fijaron con formol tamponado. Se procesó el tejido para microscopía óptica y se incluyó en bloques de parafina. Posteriormente, se hicieron cortes de 4 micras de espesor y se tiñeron con las siguientes tinciones:

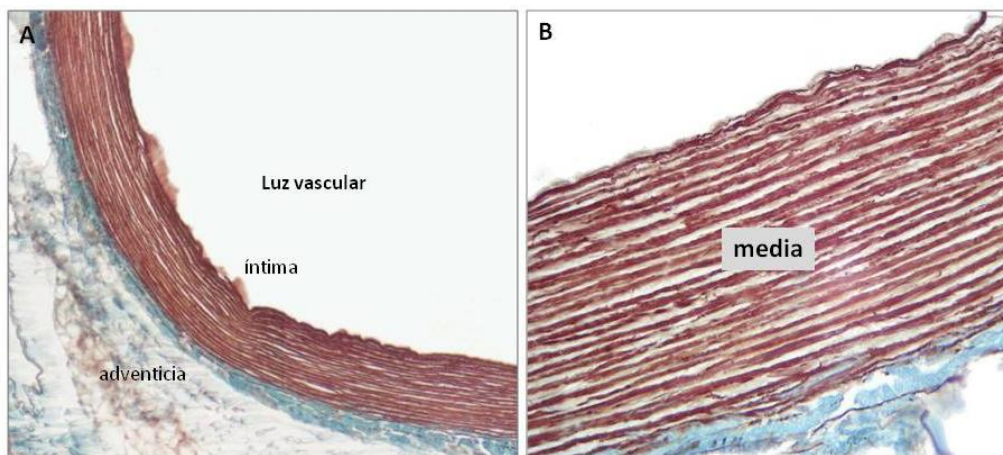
**1) Hematoxilina-eosina:** es una de las tinciones histológicas básicas y se compone de hematoxilina, que tiñe estructuras ácidas (o basófilas) en tonos azul y púrpura, y de eosina que tiñe componentes básicos (o acidófilos) en tonos de color rosa. Con esta técnica, los núcleos celulares adquieren una tonalidad azul oscura y los citoplasmas, el colágeno y las fibras musculares se tiñen de rosa (**figura 25**).

**2) Orceína:** se utilizó para el estudio de las fibras elásticas. Bajo este método, estas fibras adquieren una coloración rojiza oscura (**figura 26**).

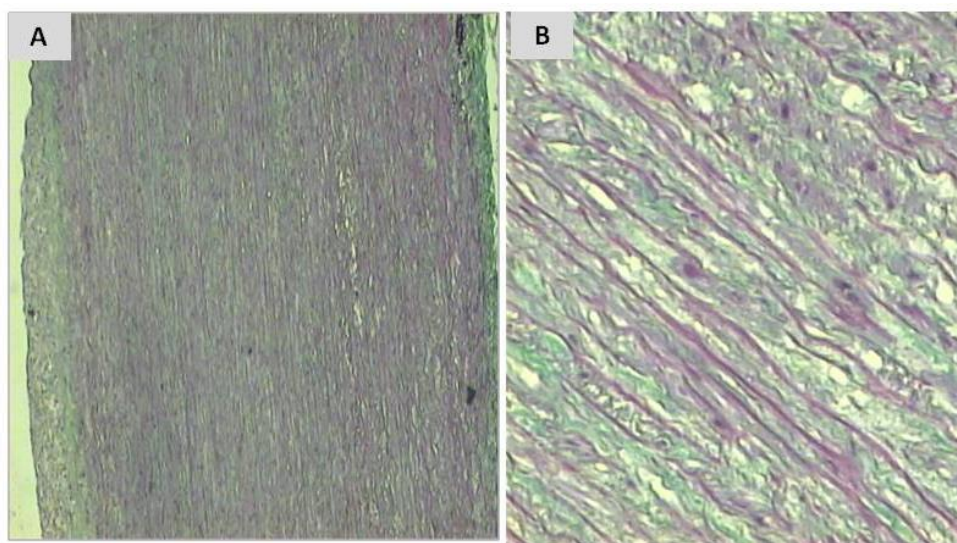
**3) Tricrómico de Masson:** es la técnica utilizada para el estudio de las fibras colágenas. Las coloraciones tricrómicas usan dos o más colorantes para teñir de forma diferencial las diversas estructuras, según su basofilia o acidofilia o por su apetencia por un colorante determinado. En este caso se utiliza hematoxilina y los colorantes rojo fucsina Ponceau, naranja G y verde luz. En las preparaciones teñidas con esta tinción, las estructuras basófilas (núcleos) aparecen de color pardo-marrón a negro, las estructuras débilmente acidófilas con tonalidades rojas-naranjas y las fuertemente acidófilas (como las fibras colágenas) de azul-verde (**figura 27**).



**Figura 25. Preparación histológica de pared aórtica. Tinción de hematoxilina-eosina. A:** bajo aumento, corte transversal de la aorta. **B:** mayor aumento. Los núcleos celulares aparecen teñidos en azul y el citoplasma y el colágeno en tono rosado.



**Figura 26. Preparación histológica de pared aórtica. Tinción de orceína. A:** bajo aumento. **B:** mayor aumento. Esta tinción tiñe las fibras elásticas de color rojizo.



**Figura 27. Preparación histológica de pared aórtica. Tricrómico de Masson. A:** bajo aumento. **B:** mayor aumento (capa media). Esta tinción es la elegida para el estudio de las fibras de colágeno, que aparecen en la fotografía en color azul-verdoso.

Cada uno de los cortes fue evaluado por un patólogo especializado en patología cardiovascular que desconocía la morfología de la válvula aórtica. En cada una de las muestras se estudiaron las siguientes variables:

**1) Grosor total de la capa media** (en micras), por ser el principal componente de la pared aórtica y la principal responsable de las propiedades mecánicas de la aorta y, en definitiva, su resistencia a la dilatación y la rotura.

**2) Patrón de vascularización** estableciendo la profundidad o nivel de penetración de los *vasa vasorum* secundarios en la capa media. El **nivel de penetración** de determinó desde la lámina elástica externa y se expresó en micras. Como sabemos, la presencia de *vasa vasorum* está determinada por el grosor de la capa media (o, lo que es lo mismo el número de unidades lamelares), siendo más abundantes en aorta ascendente que en otras regiones aórticas. Dado que el nivel de penetración está relacionado con el grosor de la capa media, el valor obtenido fue normalizado mediante un cociente entre dicho valor y el grosor de la capa media. Dicha variable fue denominada **cociente de la capa media**.

3) La presencia de ***cambios degenerativos de la capa media***: 1) fibrosis, 2) “necrosis quística” (degeneración mucoide), 3) calcificación y 4) fragmentación de las fibras elásticas. Para todas ellas se utilizó una escala semicuantitativa con cuatro categorías en la que la categoría 0 indica ausencia del rasgo analizado y las categorías +, ++ y +++, grados progresivamente mayores de alteración histológica.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresan como número y porcentaje de observaciones. Las variables cuantitativas continuas se expresan como media y desviación estándar (DE). Aquellas que no se ajustaron a una distribución normal según la *prueba de Shapiro-Wilk*, se expresan como mediana y rango. Para comparar las variables categóricas se usó la *prueba de Chi-cuadrado*, excepto si en comparaciones entre 2 grupos los valores esperados fueron inferiores a 5, en cuyo caso se usó la *prueba exacta de Fisher*. Las variables cuantitativas continuas se analizaron mediante el test de la *t de Student* o *ANOVA* en función del número de categorías. Las variables histológicas ordinales fueron analizadas mediante pruebas no paramétricas.

Para estudiar la influencia de las distintas variables clínicas en los hallazgos histológicos, se llevó a cabo en primer lugar un análisis univariado mediante los tests previamente mencionados. Todos los tests fueron bilaterales. A continuación, se hizo un análisis de regresión lineal múltiple o logística, en función del carácter de la variable dependiente. Para ello, se construyó inicialmente un modelo de regresión máximo en el que se incluyeron además de la morfología valvular (variable independiente), todas aquellas variables (variables control) que en el análisis univariado presentaban una  $p < 0,20$ . Posteriormente, se utilizó un método automático de selección de las variables por pasos hacia atrás (*backward elimination*). En los modelos de regresión lineal múltiple se utilizaron los siguientes criterios de exclusión:  $P_{out} > 0,10$  y tolerancia  $< 0,001$ . En el caso de los modelos de regresión logística estimados se utilizó el criterio de exclusión  $P_{out} > 0,10$  y se calculó la significación de cada una de las variables

mediante la prueba de razón de verosimilitud, por ser la que tiene mayor potencia estadística.

Todos los resultados fueron analizados usando un nivel de significación estadística  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## VII. RESULTADOS

---

### GRUPO DE ESTUDIO

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS

Durante el periodo comprendido entre enero de 2005 y Diciembre de 2007, fueron sometidos a cirugía electiva de la aorta ascendente en nuestro centro un total de 134 pacientes (75% varones, edad media 63 años). El 40% de los pacientes intervenidos (54 pacientes) eran portadores de una VAB.

En la **tabla 7** se muestran las principales características de la población del estudio. De los 134 pacientes de la muestra, 83 (62%) eran hipertensos y 13 (10%) eran diabéticos. La prevalencia de dislipemia y tabaquismo fue del 38% y del 40%, respectivamente. Un 48% de los pacientes fue intervenido por presentar dilatación aórtica con criterios quirúrgicos y un 42% con motivo de una valvulopatía aórtica con criterios quirúrgicos. El tipo de lesión valvular predominante fue la insuficiencia aórtica, presente en 71 pacientes (53%). El diámetro aórtico máximo medio en el momento de la intervención fue 54,7 mm y el diámetro aórtico indexado máximo medio de 29,7 mm/m<sup>2</sup>. En la mayoría de pacientes (98%), el diámetro máximo se localizaba en la aorta ascendente.

#### COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN FUNCIÓN DEL TIPO VALVULAR

Los pacientes con VAB eran, en media, 8 años más jóvenes en el momento de la intervención que los pacientes con VAT (56 años frente 68 años,  $p < 0,001$ ). Las mujeres incluidas en el estudio fueron significativamente mayores que los varones ( $p = 0,008$ ). Sin embargo, las diferencias de edad entre los dos grupos de estudio definidos se mantuvieron en ambos sexos. Así, la edad media en varones fue de 67 años para los portadores de una VAT y de 55 años para los que tenían una VAB ( $p < 0,001$ ). En las

mujeres las edades medias en portadoras de VAT y VAB fueron, respectivamente, 71 años y 61 años ( $p=0,013$ ).

Aunque en ambos grupos predominó el sexo masculino, la preponderancia de varones fue más marcada entre los portadores de una VAB, con una relación varón/mujer superior a 4:1 frente a 2.3:1 observada entre los portadores de una VAT.

La prevalencia de los distintos FRCV fue mayor en el subgrupo de pacientes con VAT, alcanzando la significación estadística únicamente en el caso de la hipertensión arterial (**tabla 7**). Así mismo, fueron más frecuentes en este grupo otras enfermedades acompañantes como la cardiopatía isquémica (29% frente a 11%,  $p=0,015$ ) y la insuficiencia renal (15% y 6%,  $p=0,089$ ).

Tanto el diámetro aórtico máximo medio (56,0 mm frente a 52,7 mm,  $p=0,004$ ) como el diámetro máximo indexado medio ( $31,0 \text{ mm/m}^2$  y  $27,8 \text{ mm/m}^2$ ,  $p<0,001$ ) fue significativamente superior en los pacientes con VAT. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al patrón de dilatación aórtica. En ambos grupos fue más frecuente la dilatación de la porción tubular que la dilatación limitada a la raíz aórtica.

También se encontraron diferencias significativas en cuanto al tipo de lesión valvular: en los pacientes con VAT predominó la insuficiencia aórtica (64%) y en los pacientes con VAB la estenosis aórtica (41%). Además, la proporción de pacientes con doble lesión valvular fue claramente superior en los pacientes con VAB (8% y 17%, respectivamente).

Por último, en cuanto al motivo de la intervención se observó que la principal indicación en el grupo con VAB fue la propia disfunción valvular, mientras que los pacientes con VAT se operaron sobre todo por la dilatación aórtica, aunque no se alcanzó la significación estadística. Además, en el grupo de pacientes con VAB la proporción de pacientes que cumplía criterios quirúrgicos por ambos motivos fue muy superior.



**TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

<b>VARIABLE</b>	<b>TOTAL n (%)</b>	<b>VAT n (%)</b>	<b>VAB n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Nº pacientes</b>	134 (100)	80 (60)	54 (40)	---
<b>Edad (años)*</b>	63,3 (13)	68,3 (10)	55,9 (14)	<0,001
[Rango]	[23-83]	[32-83]	[23-79]	
<b>Varones</b>	100 (75)	56 (70)	44 (82)	0,134
<b>HTA</b>	83 (62)	55 (69)	28 (52)	0,048
<b>Diabetes</b>	13 (10)	10 (13)	3 (6)	0,183
<b>Dislipemia</b>	51 (38)	34 (43)	17 (32)	0,198
<b>Tabaquismo</b>	54 (40)	33 (41)	21 (39)	0,785
<b>I. renal</b>	15 (11)	12 (15)	3 (6)	0,089
<b>C. isquémica</b>	29 (22)	23 (29)	6 (11)	0,015
<b>Betabloqueantes</b>	44 (33)	27 (34)	17 (32)	0,746
<b>IECAS</b>	47 (36)	34 (47)	13 (24)	0,021
<b>ARAI</b>	16 (12)	11 (14)	5 (9)	0,417
<b>Calcioantagonistas</b>	32 (24)	23 (29)	9 (17)	0,099
<b>Indicación</b>				0,059
Dilatación	65 (48)	43 (54)	22 (41)	
Valvulopatía	56 (42)	33 (41)	23 (42)	
Mixto	13 (10)	4 (5)	9 (17)	
<b>Función valvular</b>				0,002
Normofuncionante	12 (9)	9 (11)	3 (5)	
Estenosis	36 (27)	14 (17)	22 (41)	
Insuficiencia	71 (53)	51 (64)	20 (37)	
Doble lesión	15 (11)	6 (8)	9 (17)	
<b>Dilatación aórtica</b>	132 (99)	80 (100)	52 (96)	0,083
<b>Aneurisma</b>	97 (72)	61 (76)	36 (67)	0,224
<b>Diámetro máximo (mm)*</b>	54,7 (9)	56,0 (10)	52,7 (7)	0,037
<b>Diámetro máximo indexado (mm/m²)*</b>	29,7 (6)	31,0 (7)	27,8 (5)	0,003
<b>Patrón de dilatación</b>				0,837
Raíz aórtica	14 (2)	8 (10)	6 (11)	
Aorta ascendente	120 (98)	72 (90)	48 (89)	

\* Los datos se expresan en media (DE)

## ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA PARED AÓRTICA

En la **tabla 8**, se muestran los resultados relativos a las distintas variables histológicas analizadas en los pacientes del estudio.

**TABLA 8. VARIABLES HISTOLÓGICAS**

VARIABLE	VAT n (%)	VAB n (%)	p
<i>Grosor media (micras)*</i>	1230 (33)	1286 (28)	0,202
<b>PATRÓN DE VASCULARIZACIÓN</b>			
<i>Penetración vasa vasorum (micras)*</i>	516 (32)	356 (21)	<0,001
<i>Cociente de la media*</i>	0,43 (0,02)	0,28 (0,02)	<0,001
<b>CAMBIOS DEGENERATIVOS DE LA CAPA MEDIA</b>			
<b><i>Fibrosis</i></b>			0,018
(0)	0 (0)	0 (0)	
(+)	10 (13)	13 (25)	
(++)	45 (57)	31 (60)	
(+++)	24 (30)	8 (15)	
<b><i>Necrosis quística</i></b>			0,113
(0)	35 (44)	16 (31)	
(+)	30 (38)	23 (44)	
(++)	9 (12)	8 (15)	
(+++)	5 (6)	5 (10)	
<b><i>Calcificación</i></b>			0,359
(0)	33 (42)	17 (33)	
(+)	13 (16,5)	11 (21)	
(++)	20 (25)	13 (25)	
(+++)	13 (16,5)	11 (21)	
<b><i>Fragmentación de las elásticas</i></b>			0,14
(0)	3 (4)	7 (13)	
(+)	38 (48)	25 (48)	
(++)	31 (39)	16 (31)	
(+++)	7 (9)	4 (8)	

\* Datos expresados en media (DE)

## **GROSOR DE LA CAPA MEDIA**

Aunque el grosor de la capa media fue discretamente superior en los pacientes con VAB (1286 micras frente a 1230 micras), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,202$ ) (**tabla 8**).

Ninguna de las variables antropométricas recogidas (peso, talla y superficie corporal) se asoció con el grosor de la capa media de forma significativa (**tabla 9A**). Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al grosor de la capa media en relación a la edad, la función valvular, el tipo de lesión valvular o el patrón de dilatación aórtica (**tablas 9B y 9C**). Aunque no alcanzó la significación estadística, tanto los varones como los pacientes hipertensos mostraban un grosor de la capa media mayor (**tabla 9C**). El resto de FRCV clásicos como la dislipemia, la diabetes o el tabaquismo no se relacionaron con el grosor de la capa media.

Tan solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el tratamiento previo con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Así, los pacientes que recibían tratamiento con IECAS o con ARAII, presentaban un grosor de la capa media significativamente mayor que los no tratados (1308,11 y 1203,13 micras, respectivamente;  $p=0,025$ ).

Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple para el grosor de la capa media en el que se incluyeron además de la morfología valvular (variable independiente), todas aquellas variables que en el análisis univariado presentaron una  $p>0,20$ . En dicho análisis solo el sexo y el tratamiento previo con fármacos inhibidores del SRAA resultaron ser predictores independientes del grosor de la capa media (**tabla 10**).

**TABLA 9. DETERMINANTES DEL GROSOR DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO**

**A. Variables cuantitativas**

VARIABLES	Coefficiente de Pearson	p
<i>Peso (Kg)</i>	0,105	0,234
<i>Talla (cm)</i>	0,136	0,122
<i>Edad (años)</i>	-0,004	0,963
<i>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</i>	0,125	0,155

**B. Variables cualitativas de más de 2 categorías**

VARIABLES	Media (DE)	F
<i>Indicación de cirugía</i>		2,507
Dilatación aórtica	1199,24 (302,71)	
Valvulopatía	1297,24 (219,53)	
Mixta	1317,47 (202,15)	
<i>Función valvular</i>		0,590
Normofuncionante	1217,45 (393,74)	
Estenosis	1273,69 (203,20)	
Insuficiencia	1232,55 (280,18)	
Doble lesión	1319,54 (197,41)	

**C. Variables dicotómicas**

VARIABLES	Media (DE)	Diferencia de medias [IC 95%]	p
<i>Sexo</i>			0,091
Mujer	1170,19 (338,64)	-109,52	
Varón	1279,70 (230,47)	[-237,39 a 18,35]	
<i>Morfología valvular</i>			0,202
Tricúspide	1229,80 (296,93)	-56,22	
Bicúspide	1286,02 (204,93)	[-143 a 30,56]	
<i>HTA</i>			0,082
No	1199,24 (265,75)	-83,46	
Sí	1282,70 (261,02)	[-177,73 a 10,81]	
<i>Diabetes Mellitus</i>			0,472
No	1257,67 (267,62)	55,99	
Sí	1201,68 (241,83)	[-97,42 a 209,39]	
<i>Dislipemia</i>			0,439
No	1266,25 (245,51)	37,03	
Sí	1229,22 (294,63)	[-57,35 a 131,42]	

**TABLA 9. DETERMINANTES DEL GROSOR DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO (continuación)**

**C. Variables dicotómicas (continuación)**

VARIABLES	Media (DE)	Diferencia de medias [IC 95%]	p
<b><i>Tabaquismo</i></b>			0,535
No	1240,94 (296,07)	-27,61	
Sí	1268,56 (212,32)	[-115,53 a 60,30]	
<b><i>Cardiopatía Isquémica</i></b>			0,382
No	1241,29 (265,77)	-48,88	
Sí	1290,18 (262,56)	[-159,25 a 61,49]	
<b><i>Insuficiencia Renal</i></b>			0,735
No	1254,95 (266,07)	24,71	
Sí	1230,24 (263,01)	[-119,56 a 168,97]	
<b><i>Betabloqueantes</i></b>			0,517
No	1241,97 (265,39)	-32,06	
Sí	1274,03 (268,20)	[-129,74 a 65,62]	
<b><i>Moduladores del SRAA</i></b>			0,025
No	1203,13 (275,99)	-104,98	
Sí	1308,11 (245,77)	[-196,63 a -13,33]	
<b><i>Calcioantagonistas</i></b>			0,872
No	1250,66 (253,43)	-8,8	
Sí	1259,46 (304,67)	[-116,26 a 98,66]	
<b><i>Patrón de dilatación</i></b>			0,933
Raíz aórtica	1246,42 (326,21)	-6,38	
Aorta ascendente	1252,80 (258,21)	[-155,13 a 142,38]	
<b><i>Tipo de lesión valvular</i></b>			0,395
Estenosis	1273,69 (203,20)	41,14	
Insuficiencia	1232,55 (280,18)	[-54,50 a 136,78]	

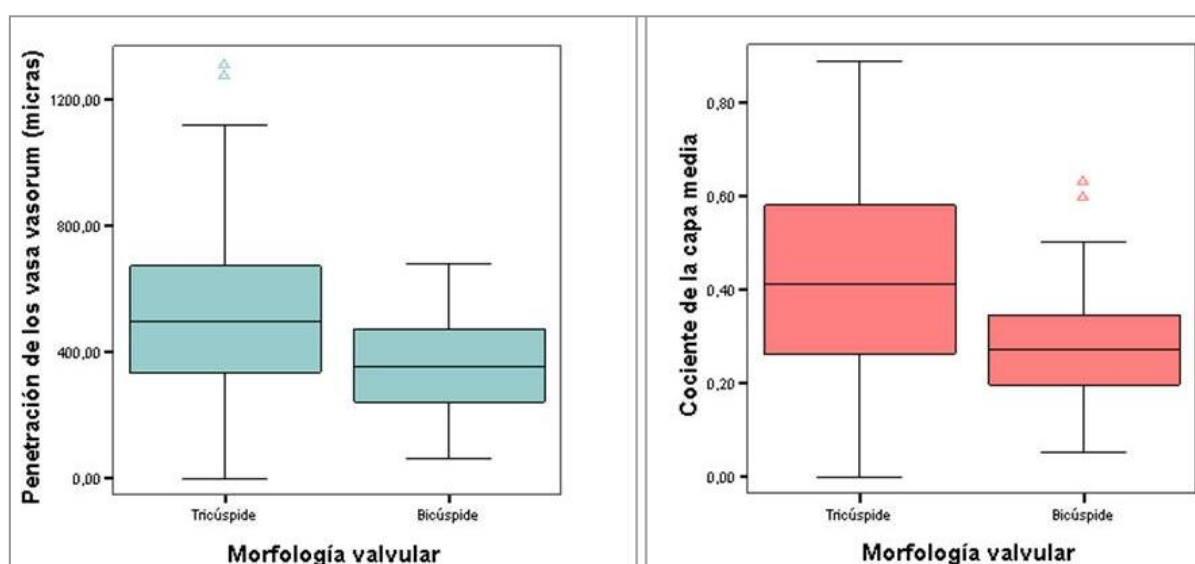
**TABLA 10. DETERMINANTES DEL GROSOR DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS MULTIVARIADO**

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLES INDEPENDIENTES	Coeficiente $\beta^*$	IC 95%	p
<b><i>Grosor capa media (micras)</i></b>	<b><i>Sexo (varón vs mujer)</i></b>	117,35	14 a 220	0,026
	<b><i>Moduladores del SRAA (sí vs no)</i></b>	111,02	20 a 201	0,016

\* Diferencia de medias ajustada. Se muestran las variables que permanecen en el modelo final.

## ESTUDIO DEL PATRÓN DE VASCULARIZACIÓN DE LA PARED AÓRTICA

Al estudiar el patrón de vascularización de la pared aórtica (**tabla 8**), se observó que el **nivel de penetración** de los *vasa vasorum* en la capa media fue muy superior en los pacientes con VAT ( $p<0,001$ ). Tal y como se recoge en la **tabla 8**, estas diferencias estadísticamente significativas también se mantuvieron cuando se corrigió dicha variable en función del grosor de la capa media, calculando el **cociente de la capa media** ( $p<0,001$ ). Mientras que el cociente medio observado en los pacientes con VAT fue de 0,43 (DE 0,02), en los pacientes con VAB fue de 0,28 (DE 0,02). Estos resultados también quedan reflejados en la **figura 28**.



**Figura 28.** Diagramas de caja para las variables penetración de los vasa vasorum y cociente de la capa media. En ambos casos el valor fue significativamente superior en los pacientes con VAT ( $p<0,001$ ).

Analizado el **nivel de penetración** de los *vasa vasorum* en función de las variables antropométricas, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, se observó una asociación lineal con la edad ( $p= 0,002$ ). A mayor edad, mayor profundidad de penetración. También se observó un mayor nivel de penetración de los *vasa vasorum* en hipertensos ( $p=0,016$ ), dislipémicos ( $p=0,029$ ) y en pacientes con cardiopatía isquémica ( $p=0,002$ ) o con insuficiencia renal ( $p=0,045$ ). De igual modo, el nivel de penetración de los *vasa vasorum* fue superior en los pacientes con insuficiencia valvular ( $p=0,032$ ) y en aquellos que recibían tratamiento con inhibidores del SRAA ( $p=0,001$ ). Todos estos datos se muestran en la **tabla 11**.

Tal y como se recoge en la **tabla 12**, también se encontró una asociación lineal entre el **cociente de la capa media** y la edad ( $p=0,001$ ). El cociente de la capa media fue además mayor en los pacientes dislipémicos ( $p=0,006$ ), en los no fumadores ( $p=0,003$ ), en los pacientes con cardiopatía isquémica ( $p=0,003$ ) y en aquellos con insuficiencia renal ( $p=0,028$ ). El tratamiento previo con fármacos inhibidores o moduladores del SRAA ( $p=0,039$ ) y la presencia de insuficiencia aórtica ( $p=0,005$ ), también se asociaron con cocientes significativamente mayores.

Al realizar un modelo de regresión lineal múltiple por pasos hacia atrás y ajustar por la morfología valvular y las variables anteriormente mencionadas, resultaron ser predictores independientes del **nivel de penetración** de los *vasa vasorum*, la morfología valvular ( $p=0,043$ ), la historia de insuficiencia renal ( $p=0,045$ ) y el tratamiento previo con inhibidores del SRAA ( $p=0,017$ ). Los pacientes con VAT presentaban un nivel medio de penetración casi 100 micras (IC 95% 3 a 189 micras) superior a los pacientes portadores de una VAB (**tabla 13**).

En el modelo de regresión lineal múltiple para la variable **cociente de la capa media** (**tabla 13**), la morfología de la válvula aórtica ( $p=0,028$ ) y el tipo de lesión valvular ( $p=0,046$ ) se mantuvieron como predictores independientes. También fueron predictores independientes de esta variable la historia de insuficiencia renal ( $p=0,028$ ) y la cardiopatía isquémica ( $p=0,025$ ). La presencia de una VAB se asoció a un menor cociente de penetración. Sin embargo, la insuficiencia renal, la cardiopatía isquémica o la insuficiencia valvular se asociaron a cocientes de la capa media mayores.

**TABLA 11. DETERMINANTES DEL NIVEL DE PENETRACIÓN DE LOS VASA VASORUM: ANÁLISIS UNIVARIADO.**

**A. Variables cuantitativas**

VARIABLES	Coeficiente de Pearson	p
<i>Peso (Kg)</i>	-0,043	0,622
<i>Talla (cm)</i>	-0,107	0,225
<i>Edad (años)</i>	0,270	0,002
<i>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</i>	-0,056	0,525

**B. Variables cualitativas con más de 2 categorías**

VARIABLES	Media (DE)	F	p
<b><i>Indicación de cirugía</i></b>		0,174	0,840
Dilatación aórtica	460,52 (251,51)		
Valvulopatía	438,21 (266,73)		
Mixta	475,89 (199,09)		
<b><i>Función valvular</i></b>		1,866	0,139
Normofuncionante	442,74 (234,15)		
Estenosis	390,89 (203,72)		
Insuficiencia	499,68 (258,10)		
Doble lesión	388,61 (312,72)		

**C. Variables dicotómicas**

VARIABLES	Media (DE)	Diferencia de medias [IC 95%]	p
<b><i>Sexo</i></b>			0,073
Mujer	454,99 (307,12)	3,1	
Varón	451,90 (232,50)	[-114,52 a 120,71]	
<b><i>Morfología valvular</i></b>			<0,001
Tricúspide	515,99 (283,08)	159,5	
Bicúspide	356,49 (154,28)	[83,57 a 235,43]	
<b><i>HTA</i></b>			0,016
No	383,44 (212,53)	-109,29	
Sí	492,72 (265,40)	[-198,06 a -20,51]	
<b><i>Diabetes Mellitus</i></b>			0,216
No	443,61 (256,72)	-91,39	
Sí	535,00 (194,42)	[-236,84 a 54,07]	
<b><i>Dislipemia</i></b>			0,029
No	415,02 (244,10)	-98,66	
Sí	513,68 (255,32)	[-187,06 a -10,26]	



**TABLA 11. DETERMINANTES DEL NIVEL DE PENETRACIÓN DE LOS VASA VASORUM: ANÁLISIS UNIVARIADO (continuación).**

**C. Variables dicotómicas**

<b>VARIABLES</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Diferencia de medias [IC 95%]</b>	<b>p</b>
<b><i>Tabaquismo</i></b>			0,637
No	461,30 (265,45)	21,31	
Sí	439,99 (232,95)	[-67,74 a 110,37]	
<b><i>Cardiopatía Isquémica</i></b>			0,002
No	416,66 (242,79)	-162,68	
Sí	579,35 (247,19)	[-264,17 a -61,19]	
<b><i>Insuficiencia Renal</i></b>			0,045
No	436,81 (248,13)	-138,57	
Sí	575,38 (257,30)	[-273,82 a -3,32]	
<b><i>Betabloqueantes</i></b>			0,130
No	424,63 (246,50)	-69,74	
Sí	494,37 (256,81)	[-160,82 a 20,71]	
<b><i>Moduladores del SRAA</i></b>			0,001
No	377,72 (192,29)	-148,31	
Sí	526,03 (281,22)	[-233,71 a -62,90]	
<b><i>Calcioantagonistas</i></b>			0,857
No	450,48 (252,73)	9,12	
Sí	441,36 (236,10)	[-91,12 a 109,36]	
<b><i>Patrón de dilatación</i></b>			0,499
Raíz aórtica	409,42 (165,51)	-48,46	
Aorta ascendente	457,85 (260,58)	[-189,79 a 92,91]	
<b><i>Tipo de lesión valvular</i></b>			0,032
Estenosis	390,89 (203,72)	-108,79	
Insuficiencia	499,68 (258,10)	[-208,13 a -9,47]	

**TABLA 12. DETERMINANTES DEL COCIENTE DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO.**

**A. Variables cuantitativas**

<b>VARIABLES</b>	<b>Coefficiente de Pearson</b>	<b>p</b>
<i>Peso (Kg)</i>	-0,087	0,325
<i>Talla (cm)</i>	-0,168	0,055
<i>Edad (años)</i>	0,284	0,001
<i>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</i>	-0,108	0,219

**B. Variables cualitativas con más de dos categorías**

<b>VARIABLES</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b><i>Indicación</i></b>		1,494	0,228
Dilatación aórtica	0,397 (0,211)		
Valvulopatía	0,333 (0,191)		
Mixta	0,373 (0,050)		
<b><i>Función valvular</i></b>		3,59	0,016
Normofuncionante	0,366 (0,133)		
Estenosis	0,307 (0,167)		
Insuficiencia	0,417 (0,215)		
Doble lesión	0,282 (0,197)		

**C. Variables dicotómicas**

<b>VARIABLES</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Diferencia de medias [IC 95%]</b>	<b>p</b>
<b><i>Sexo</i></b>			0,366
Mujer	0,400 (0,252)	0,043	
Varón	0,356 (0,181)	[-0,052 a 0,139]	
<b><i>Morfología valvular</i></b>			<0,001
Tricúspide	0,427 (0,220)	0,15	
Bicúspide	0,277 (0,123)	[0,090 a 0,209]	
<b><i>HTA</i></b>			0,097
No	0,329 (0,191)	-0,06	
Sí	0,390 (0,204)	[-0,132 a 0,012]	
<b><i>Diabetes Mellitus</i></b>			0,096
No	0,358 (0,202)	-0,098	
Sí	0,456 (0,172)	[-0,213 a 0,018]	
<b><i>Dislipemia</i></b>			0,006
No	0,330 (0,192)	-0,098	
Sí	0,428 (0,201)	[-0,167 a -0,028]	

**TABLA 12. DETERMINANTES DEL COCIENTE DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO (continuación).**

**C. Variables dicotómicas**

<b>VARIABLES</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Diferencia de medias [IC 95%]</b>	<b>p</b>
<b><i>Tabaquismo</i></b>			0,003
No	0,381 (0,208)	0,033	
Sí	0,348 (0,190)	[-0,204 a -0,042]	
<b><i>Cardiopatía Isquémica</i></b>			0,003
No	0,340 (0,193)	-0,123	
Sí	0,463 (0,202)	[-0,204 a -0,042]	
<b><i>Insuficiencia Renal</i></b>			0,028
No	0,354 (0,198)	-0,121	
Sí	0,475 (0,197)	[-0,228 a - 0,014]	
<b><i>Betabloqueantes</i></b>			0,147
No	0,346 (0,191)	-0,053	
Sí	0,399 (0,204)	[-0,125 a 0,019]	
<b><i>Moduladores del SRAA</i></b>			0,039
No	0,330 (0,190)	-0,071	
Sí	0,401 (0,199)	[- 0,139 a -0,004]	
<b><i>Calcioantagonistas</i></b>			0,940
No	0,364 (0,195)	0,003	
Sí	0,361 (0,203)	[-0,076 a 0,082]	
<b><i>Patrón de dilatación</i></b>			0,695
Raíz aórtica	0,348 (0,165)	-0,022	
Aorta ascendente	0,370 (0,205)	[-0,135 a 0,090]	
<b><i>Tipo de lesión valvular</i></b>			0,005
Estenosis	0,307 (0,167)	-0,11	
Insuficiencia	0,417 (0,215)	[-0,186 a -0,034]	

**TABLA 13. DETERMINANTES DEL NIVEL DE PENETRACIÓN DE LOS VASA VASORUM Y DEL COCIENTE DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS MULTIVARIADO**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	<b>Coeficiente <math>\beta^*</math></b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b><i>Penetración vasa vasorum (micras)</i></b>	<b><i>Morfología valvular (VAB vs VAT)</i></b>	-96,20	-189,2 a -3,2	0,043
	<b><i>Moduladores del SRAA (sí vs no)</i></b>	107,40	19,5 a 195,3	0,017
	<b><i>Cardiopatía isquémica (sí vs no)</i></b>	106,96	-10,6 a 224,5	0,074
	<b><i>Insuficiencia renal (sí vs no)</i></b>	135,70	3,1 a 268,3	0,045
<b><i>Cociente de la capa media</i></b>	<b><i>Morfología valvular (VAB vs VAT)</i></b>	-0,092	-0,17 a -0,01	0,028
	<b><i>Tabaquismo (sí vs no)</i></b>	-0,064	-0,14 a 0,01	0,076
	<b><i>Dislipemia (sí vs no)</i></b>	0,067	-0,01 a 0,14	0,071
	<b><i>Cardiopatía isquémica (sí vs no)</i></b>	0,115	0,02 a 0,21	0,025
	<b><i>Insuficiencia renal (sí vs no)</i></b>	0,119	0,01 a 0,23	0,028
	<b><i>Tipo de lesión valvular (insuficiencia vs estenosis)</i></b>	0,074	-0,01 a 0,15	0,046

\* Diferencia de medias ajustada. Se muestran las variables que permanecen en los modelos finales.

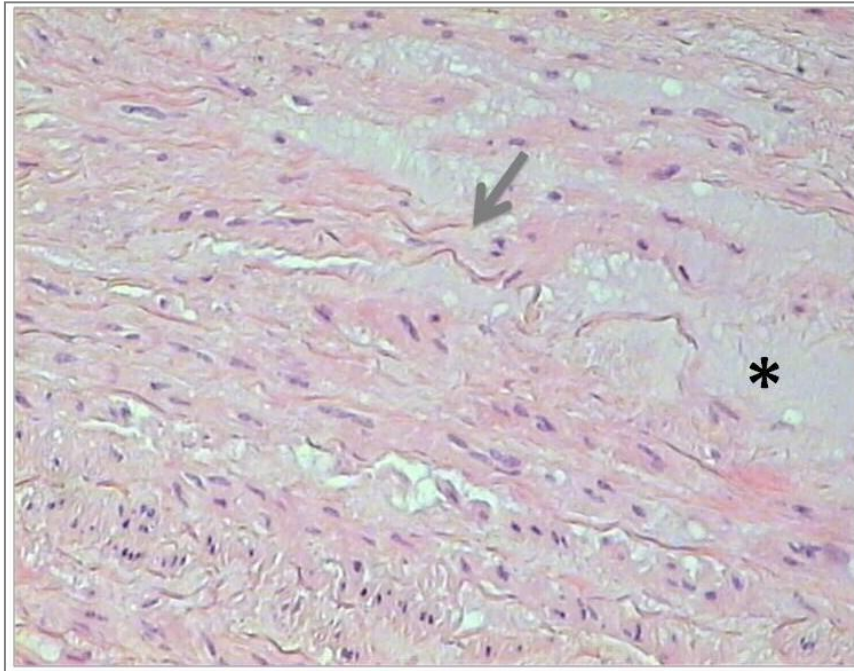
## **ESTUDIO DE LOS CAMBIOS DEGENERATIVOS DE LA CAPA MEDIA**

Las variables histológicas que estudian la presencia de cambios degenerativos en la capa media de la pared aórtica fueron inicialmente analizadas como variables ordinales. Estos resultados se presentan en la **tabla 8**. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al ***grado de fibrosis de la capa media*** ( $p=0,018$ ).

Dichas variables fueron posteriormente recodificadas en forma binaria, teniendo en cuenta la distribución de frecuencias observadas en cada una de las categorías (**tabla 14**). La proporción de pacientes que presentaba ***fibrosis*** marcada fue significativamente mayor en los pacientes con VAT ( $p=0,039$ ). De igual modo, la ***fragmentación de las fibras elásticas*** fue más frecuente entre los portadores de una VAT (96% frente a 87%,  $p= 0,042$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de pacientes en el resto de variables histológicas analizadas (***necrosis quística y calcificación***).

**TABLA 14. VARIABLES HISTOLÓGICAS RECODIFICADAS**

<b>VARIABLE</b>	<b>VAT n (%)</b>	<b>VAB n (%)</b>	<b>p</b>
<b><i>Fibrosis de la media</i></b>			0,039
Leve	10 (13)	13 (25)	
Marcada	69 (88)	39 (75)	
<b><i>Necrosis quística</i></b>			0,314
Leve	65 (82)	39 (75)	
Marcada	14 (17)	13 (25)	
<b><i>Calcificación de la media</i></b>			0,295
Ausente	33 (42)	17 (33)	
Presente	46 (58)	35 (67)	
<b><i>Fragmentación de las elásticas</i></b>			0,042
Ausente	3 (4)	7 (14)	
Presente	76 (96)	45 (87)	

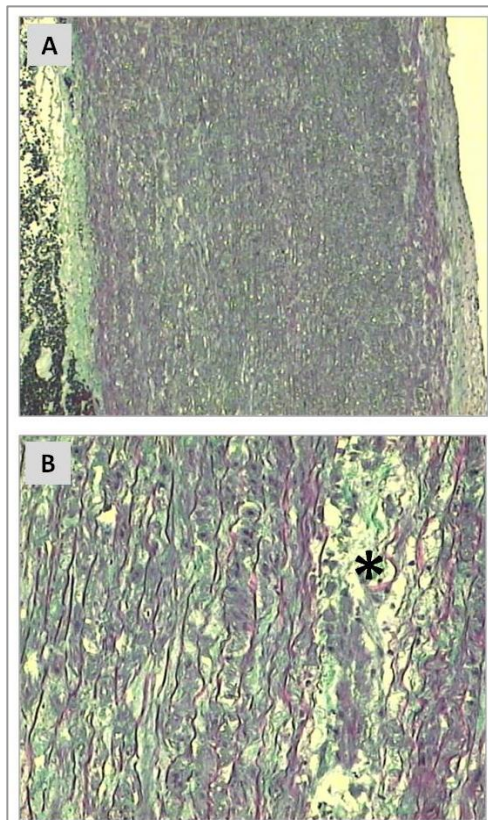


**Figura 29. Muestra de pared aórtica (aneurisma) de un paciente portador de VAB. Tinción de hematoxilina-eosina.** En la preparación presentada se puede observar desorganización y fragmentación de las fibras elásticas (flecha) y áreas acelulares que representan zonas de acumulación de material mucoide, rasgo característico de la degeneración mucoide de la capa media (\*).

**Figura 30. Muestra de pared aórtica (aneurisma) de un paciente portador de VAT. Tricrómico de Masson.**

**A:** bajo aumento. Se muestra todo el espesor de la pared aórtica. La adventicia y la íntima se sitúan en la parte izquierda y en la parte derecha de la figura, respectivamente.

**B:** gran aumento. Imagen centrada en la capa media, donde se pueden observar algunos cambios degenerativos. Las áreas hiperclaras de la preparación se corresponden con áreas de degeneración mucoide o quística en el espesor de la capa media (\*). Como se puede comprobar en la preparación a bajo aumento son



Al margen de la morfología valvular, ninguna de las variables antropométricas ni de las características clínicas analizadas, se asoció de forma significativa al grado de ***fibrosis*** observado (**tabla 15**).

En cuanto a la presencia de ***fragmentación de las fibras elásticas*** (**tabla 16**), encontramos una asociación estadísticamente significativa únicamente con la talla ( $p=0,043$ ) y con la dislipemia ( $p=0,043$ ).

Para ambas variables (fibrosis de la capa media y fragmentación de las elásticas) se llevó a cabo un análisis de regresión logística por pasos, por ser las dos únicas en las que se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes establecidos. De esta manera, se pretendía determinar si la morfología valvular continuaba siendo un predictor independiente de dichos hallazgos histológicos tras ajustar por otras variables relevantes. Los modelos predictivos finales obtenidos se muestran en la **tabla 17**. Se observó una tendencia a una menor probabilidad tanto de presentar ***fibrosis marcada*** de la capa media (OR 0,44 e IC95% 0,17 a 1,80) como de presentar ***fragmentación de las elásticas*** (OR 0,23 e IC95% 0,05 a 1,10) entre los portadores de una VAB.

Los resultados relativos al resto de variables histológicas (***necrosis quística y calcificación***) se presentan en las **tablas 18 y 19**. Ninguna de las variables consideradas en el estudio se relacionó de forma significativa con el grado de necrosis quística de la media. En el caso de la calcificación, observamos una asociación estadísticamente significativa con el tipo de lesión valvular, de forma que la presencia de calcio en la capa media fue más frecuente en los pacientes que tenían estenosis valvular ( $p=0,013$ ). Como se ha mencionado anteriormente, la morfología valvular no se relacionó con el grado de necrosis quística ni con la presencia de calcificación en la capa media ( $p>0,20$  en ambos casos). Por este motivo, no se construyeron modelos de regresión para estas variables.

**TABLA 15. DETERMINANTES DE LA FIBROSIS DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO.**

**A. Variables cuantitativas**

VARIABLES	Fibrosis de la capa media*		Diferencia de medias [IC 95%]	p
	Leve	Marcada		
<b>Peso (Kg)</b>	74,6 (9,1)	75,7 (13,3)	-1,2 [-6,9 a 4,6]	0,701
<b>Talla (cm)</b>	169,5 (7,1)	166,4 (9,2)	3,07 [-0,9 a 7,1]	0,132
<b>Edad (años)</b>	61,3 (12,5)	63,7 (13,1)	-2,4 [-0,4 a 6,5]	0,425
<b>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</b>	1,87 (0,14)	1,86 (0,20)	0,01 [-0,08 a 0,09]	0,889

\* Los valores se expresan en media (DE)

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Fibrosis de la capa media*		p
	Leve	Marcada	
<b>Sexo</b>			0,343
Mujer	4 (12)	29 (88)	
Varón	19 (19)	79 (81)	
<b>Morfología valvular</b>			0,039
Tricúspide	10 (13)	69 (87)	
Bicúspide	13 (25)	39 (75)	
<b>HTA</b>			0,496
No	7 (15)	41 (85)	
Sí	16 (19)	67 (81)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0,699
No	20 (17)	98 (83)	
Sí	3 (23)	10 (77)	
<b>Dislipemia</b>			0,294
No	12 (15)	69 (85)	
Sí	11 (22)	39 (78)	
<b>Tabaquismo</b>			0,541
No	15 (19)	63 (81)	
Sí	8 (15)	45 (85)	
<b>Cardiopatía Isquémica</b>			0,546
No	19 (19)	83 (81)	
Sí	4 (14)	25 (86)	



**TABLA 15. DETERMINANTES DE LA FIBROSIS DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO (continuación).**

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Fibrosis de la capa media*		p
	Leve	Marcada	
<b><i>Insuficiencia Renal</i></b>			0,468
No	22 (19)	94 (81)	
Sí	1 (7)	14 (93)	
<b><i>Betabloqueantes</i></b>			0,386
No	17 (20)	69 (80)	
Sí	6 (14)	38 (86)	
<b><i>SRAA</i></b>			0,889
No	12 (17)	57 (83)	
Sí	11 (18)	49 (82)	
<b><i>Calcioantagonistas</i></b>			0,475
No	16 (16)	82 (84)	
Sí	7 (22)	25 (78)	
<b><i>Patrón de dilatación</i></b>			0,269
Raíz aórtica	4 (29)	10 (71)	
Aorta ascendente	19 (16)	98 (84)	
<b><i>Tipo de lesión valvular</i></b>			0,876
Estenosis	6 (17)	29 (83)	
Insuficiencia	11 (16)	58 (84)	
<b><i>Indicación quirúrgica</i></b>			0,671
Dilatación	13 (21)	50 (79)	
Valvulopatía	8 (15)	47 (86)	
Mixta	2 (15)	11 (85)	

\*Los datos se expresan en frecuencias absolutas y (%)

**TABLA 16. DETERMINANTES DE LA FRAGMENTACIÓN DE LAS FIBRAS ELÁSTICAS: ANÁLISIS UNIVARIADO.**

**A. Variables cuantitativas**

VARIABLES	Fragmentación de las elásticas*		Diferencia de medias [IC 95%]	p
	Ausente	Presente		
<b>Peso (Kg)</b>	80,9 (8,9)	75,0 (12,8)	5,8 [-2,4 a 14]	0,162
<b>Talla (cm)</b>	172,4 (8,7)	166,5 (8,8)	5,9 [0,2 a 11,6]	0,043
<b>Edad (años)</b>	60,1 (15,9)	63,5 (12,8)	-3,4 [-11,9 a 5,1]	0,429
<b>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</b>	1,97 (0,15)	1,86 (0,19)	0,11 [-0,02 a 0,23]	0,085

\* Los valores se expresan en media (DE)

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Fragmentación de las elásticas*		p
	Ausente	Presente	
<b>Sexo</b>			0,450
Mujer	1 (3)	32 (97)	
Varón	9 (9)	89 (91)	
<b>Morfología valvular</b>			0,042
Tricúspide	3 (4)	76 (96)	
Bicúspide	7 (14)	45 (87)	
<b>HTA</b>			1,000
No	4 (8)	44 (92)	
Sí	6 (7)	77 (93)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0,597
No	10 (9)	108 (92)	
Sí	0 (0)	13 (100)	
<b>Dislipemia</b>			0,043
No	3 (4)	78 (96)	
Sí	7 (14)	43 (86)	
<b>Tabaquismo</b>			0,315
No	4 (5)	74 (95)	
Sí	6 (11)	47 (89)	

**TABLA 16. DETERMINANTES DE LA FRAGMENTACIÓN DE LAS FIBRAS ELÁSTICAS: ANÁLISIS UNIVARIADO (continuación).**

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Fragmentación de las elásticas*		p
	Ausente	Presente	
<b><i>Cardiopatía Isquémica</i></b>			0,691
No	7 (7)	95 (93)	
Sí	3 (10)	26 (90)	
<b><i>Insuficiencia Renal</i></b>			>0,999
No	9 (8)	107 (92)	
Sí	1 (7)	14 (93)	
<b><i>Betabloqueantes</i></b>			0,163
No	9 (11)	77 (89)	
Sí	1 (2)	43 (98)	
<b><i>SRAA</i></b>			0,513
No	4 (6)	65 (94)	
Sí	6 (10)	54 (90)	
<b><i>Calcioantagonistas</i></b>			0,707
No	7 (7)	91 (93)	
Sí	3 (9)	29 (91)	
<b><i>Patrón de dilatación</i></b>			1,000
Raíz aórtica	1 (7)	13 (93)	
Aorta ascendente	9 (8)	108 (92)	
<b><i>Tipo de lesión valvular</i></b>			0,160
Estenosis	5 (14)	30 (86)	
Insuficiencia	4 (6)	65 (94)	
<b><i>Indicación quirúrgica</i></b>			0,455
Dilatación	3 (5)	60 (95)	
Valvulopatía	6 (11)	49 (89)	
Mixta	1 (8)	12 (92)	

\* Los datos se expresan en frecuencias absolutas y (%)

**TABLA 17. DETERMINANTES DE LA FIBROSIS DE LA CAPA MEDIA Y DE LA FRAGMENTACIÓN DE ELÁSTICAS: ANÁLISIS MULTIVARIADO**

VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLES INDEPENDIENTES	Odds Ratio	IC 95%	p
<b>Fibrosis de la capa media</b> (marcada)	<b>Morfología valvular (VAB vs VAT)</b>	0,44	0,17 a 1,80	0,074
<b>Fragmentación de las elásticas</b> (presente)	<b>Morfología valvular (VAB vs VAT)</b>	0,23	0,05 a 1,10	0,065
	<b>Talla (por cada cm de incremento)</b>	0,91	0,82 a 1,10	0,061
	<b>Dislipemia (sí vs no)</b>	0,11	0,02 a 0,60	0,010

*Se muestran las variables que permanecen en los modelos finales.*

**TABLA 18. DETERMINANTES DE LA NECROSIS QUÍSTICA DE LA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO.**

**A. Variables cuantitativas**

VARIABLES	Necrosis quística de la media*		Diferencia de medias [IC 95%]	p
	Ausente-Leve	Marcada		
<b>Peso (Kg)</b>	75,8 (12,3)	74,2 (13,9)	1,6 [-3,8 a 7,0]	0,568
<b>Talla (cm)</b>	166,9 (8,8)	167,3 (9,3)	-0,4 [-4,2 a 3,4]	0,838
<b>Edad (años)</b>	64,0 (12,4)	60,2 (14,9)	3,9 [-1,7 a 9,4]	0,171
<b>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</b>	1,87 (0,19)	1,85 (0,21)	0,02 [-0,06 a 0,10]	0,661

\* Los valores se expresan en media (DE)

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Necrosis quística de la media*		p
	Ausente-Leve	Marcada	
<b>Sexo</b>			0,274
Mujer	24 (73)	9 (27)	
Varón	80 (82)	18 (18)	
<b>Morfología valvular</b>			0,314
Tricúspide	65 (82)	14 (18)	
Bicúspide	39 (75)	13 (25)	
<b>HTA</b>			0,689
No	39 (81)	9 (19)	
Sí	65 (78)	18 (22)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			>0,999
No	93 (79)	25 (21)	
Sí	11 (85)	2 (15)	
<b>Dislipemia</b>			0,142
No	61 (75)	29 (25)	
Sí	43 (86)	7 (14)	
<b>Tabaquismo</b>			0,684
No	61 (78)	17 (22)	
Sí	43 (81)	10 (19)	

**TABLA 18. DETERMINANTES DE LA NECROSIS QUÍSTICA DE LA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO (continuación).**

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Necrosis quística de la media*		p
	Ausente-Leve	Marcada	
<b><i>Cardiopatía Isquémica</i></b>			0,121
No	78 (77)	24 (23)	
Sí	26 (90)	3 (10)	
<b><i>Insuficiencia Renal</i></b>			>0,999
No	92 (79)	24 (21)	
Sí	12 (80)	3 (20)	
<b><i>Betabloqueantes</i></b>			0,711
No	68 (79)	18 (21)	
Sí	36 (82)	8 (18)	
<b><i>SRAA</i></b>			0,174
No	52 (75)	17 (25)	
Sí	51 (85)	9 (15)	
<b><i>Calcioantagonistas</i></b>			0,084
No	75 (77)	23 (23)	
Sí	29 (91)	3 (9)	
<b><i>Patrón de dilatación</i></b>			0,486
Raíz aórtica	10 (71)	4 (29)	
Aorta ascendente	94 (80)	23 (20)	
<b><i>Tipo de lesión valvular</i></b>			0,113
Estenosis	31 (89)	4 (11)	
Insuficiencia	52 (75)	17 (25)	
<b><i>Indicación quirúrgica</i></b>			0,093
Dilatación	45 (71)	18 (19)	
Valvulopatía	48 (87)	7 (13)	
Mixta	11 (85)	2 (15)	

\* Los datos se expresan en frecuencias absolutas y (%)

**TABLA 19. DETERMINANTES DE LA CALCIFICACIÓN DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO.**

**A. Variables cuantitativas**

VARIABLES	Calcificación de la media*		Diferencia de medias [IC 95%]	p
	Ausente	Presente		
<b>Peso (Kg)</b>	73,5 (13,7)	76,7 (11,8)	-3,1 [-7,6 a 1,3]	0,167
<b>Talla (cm)</b>	165,9 (9,2)	167,6 (8,7)	-1,7 [-4,9 a 1,4]	0,281
<b>Edad (años)</b>	61,5 (14,9)	64,3 (11,6)	-2,8 [-7,4 a 1,8]	0,237
<b>Superficie corporal (m<sup>2</sup>)</b>	1,83 (0,21)	1,89 (0,18)	-0,05 [-0,12 a 0,02]	0,140

\* Los valores se expresan en media (DE)

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Calcificación de la media*		p
	Ausente	Presente	
<b>Sexo</b>			0,319
Mujer	15 (46)	18 (54)	
Varón	35 (36)	63 (64)	
<b>Morfología valvular</b>			0,295
Tricúspide	33 (42)	46 (58)	
Bicúspide	17 (33)	35 (67)	
<b>HTA</b>			0,317
No	21 (44)	27 (56)	
Sí	29 (35)	54 (65)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0,368
No	47 (40)	71 (60)	
Sí	3 (23)	10 (77)	
<b>Dislipemia</b>			0,024
No	37 (46)	44 (54)	
Sí	13 (26)	37 (74)	
<b>Tabaquismo</b>			0,933
No	30 (39)	48 (61)	
Sí	20 (38)	33 (62)	

**TABLA 19. DETERMINANTES DE LA CALCIFICACIÓN DE LA CAPA MEDIA: ANÁLISIS UNIVARIADO (continuación).**

**B. Variables cualitativas**

VARIABLES	Calcificación de la media*		p
	Ausente	Presente	
<b><i>Cardiopatía Isquémica</i></b>			0,078
No	43 (42)	59 (58)	
Sí	7 (24)	22 (76)	
<b><i>Insuficiencia Renal</i></b>			0,682
No	45 (39)	71 (61)	
Sí	5 (33)	10 (67)	
<b><i>Betabloqueantes</i></b>			0,464
No	35 (41)	51 (59)	
Sí	15 (34)	29 (66)	
<b><i>SRAA</i></b>			0,660
No	25 (36)	44 (64)	
Sí	24 (40)	36 (60)	
<b><i>Calcioantagonistas</i></b>			0,334
No	40 (41)	58 (59)	
Sí	10 (31)	22 (69)	
<b><i>Patrón de dilatación</i></b>			0,122
Raíz aórtica	8 (57)	6 (43)	
Aorta ascendente	42 (36)	75 (64)	
<b><i>Tipo de lesión valvular</i></b>			0,013
Estenosis	7 (20)	28 (80)	
Insuficiencia	31 (45)	38 (55)	
<b><i>Indicación quirúrgica</i></b>			0,441
Dilatación	22 (35)	41 (65)	
Valvulopatía	21 (38)	34 (62)	
Mixta	7 (54)	6 (46)	

\* Los datos se expresan en frecuencias absolutas y (%)



## VIII. DISCUSIÓN

---

### GRUPO DE ESTUDIO

La población incluida en el presente estudio, muestra importantes similitudes epidemiológicas con los sujetos incluidos en otros trabajos similares<sup>94, 95, 177-179</sup>. Además, presenta algunas peculiaridades dignas de mención que serán analizadas en detalle a continuación.

En todos los estudios, se observa una menor edad de los sujetos portadores de VAB en el momento de la intervención<sup>94, 95, 177-179</sup>. Este hallazgo se explica por dos motivos fundamentales: 1) la propia historia natural de la enfermedad, que predispone a una degeneración valvular acelerada y al desarrollo más temprano de estenosis valvular aórtica significativa (principal indicación de cirugía en los portadores de VAB en las series publicadas y en nuestro propio trabajo) y 2) la existencia de umbrales quirúrgicos menores en aquellos pacientes que se intervienen por dilatación aórtica (hay una clara correlación entre la edad y los diámetros aórticos tanto en población general como en pacientes con VAB)<sup>20, 21, 109, 180</sup>.

En la mayoría de las series quirúrgicas predominan los varones con independencia de la morfología valvular y del tipo de intervención realizada (sustitución valvular aislada o acompañada de reparación aórtica)<sup>177-179</sup>. Sin embargo, la relación varón/mujer siempre es mayor entre los portadores de una VAB<sup>177-179</sup>. Esta preponderancia del sexo masculino en los portadores de una VAB, si bien es un hallazgo constante en la literatura, es difícil de explicar.

En los casos en los que la VAB muestra agregación familiar, el análisis de los pedigrís ha puesto de manifiesto que el patrón de herencia más probable es el autosómico dominante con penetrancia incompleta. En este caso, la prevalencia en ambos sexos debería ser igual. Tan solo bajo el supuesto de un patrón de herencia ligado al sexo podrían justificarse estos resultados y hasta el momento no se ha identificado ninguna familia con este modo de herencia<sup>85</sup>. Una herencia ligada al sexo

también podría explicar la mayor incidencia de VAB en las pacientes con Síndrome de Turner, aspecto de la epidemiología de esta enfermedad aún por aclarar.

Dado que las posibles bases genéticas de esta enfermedad no parecen explicar este hallazgo, cabe plantearse la posibilidad de que estemos ante un sesgo de selección. El predominio del sexo masculino se observa en series de pacientes con VAB que difieren significativamente en algunas características clínicas relevantes como la existencia de disfunción valvular o de dilatación aórtica y el carácter sintomático o no. Sin embargo, si analizamos con detenimiento los datos de las dos series prospectivas previamente comentadas, en las que se incluyeron pacientes asintomáticos, podemos comprobar cómo el predominio del sexo masculino es más marcado en presencia de signos degenerativos o de disfunción valvular<sup>94, 95</sup>. En el trabajo de Michelena et al., la proporción de varones en la cohorte global (212 pacientes asintomáticos y sin disfunción valvular significativa diagnosticados en la Clínica Mayo) era del 65%. Cuando los pacientes fueron estratificados en función de la existencia de degeneración valvular en el momento del diagnóstico, la proporción de varones fue del 64% en ausencia de signos degenerativos y del 75% en aquellos pacientes que mostraban signos ecográficos de degeneración valvular, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística<sup>94</sup>. De forma similar, en el trabajo de Tzemos et al., en el que se incluyeron y siguieron 642 pacientes asintomáticos con VAB, la proporción de varones en el subgrupo de pacientes con disfunción valvular al diagnóstico (insuficiencia o estenosis de grado moderado o severo) alcanzó el 78%, mientras que en el grupo de pacientes que no tenía disfunción valvular o ésta era leve, fue del 62% ( $p < 0.001$ )<sup>95</sup>. Los pacientes incluidos en el presente trabajo constituyen una serie quirúrgica, en la que están representadas las formas más graves del espectro fenotípico de los pacientes portadores de una VAB. Así, el porcentaje de varones estaría en consonancia con el observado en otras series quirúrgicas o en los pacientes más “graves” de los dos trabajos previamente mencionados. Estos datos sugieren la posibilidad de que el sexo masculino sea un factor modificador de la historia natural de la enfermedad y que represente un factor de riesgo para el desarrollo de determinadas complicaciones asociadas a la VAB como la cirugía valvular o la dilatación aórtica. Una posibilidad es que los varones presenten con mayor frecuencia determinadas condiciones que son en

sí mismas factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas, como pudieran ser la hipertensión arterial o el tabaquismo. En nuestra serie, sin embargo, la prevalencia de HTA entre los pacientes portadores de VAB fue discretamente superior en las mujeres aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística (60% frente a 50%,  $p = 0.730$ ). En el caso del tabaquismo, la prevalencia en los varones fue muy superior (46% y 10%, respectivamente), aunque tampoco se alcanzó la significación estadística. Algunos autores, han evaluado el impacto del sexo en la evolución clínica de estos pacientes, sin embargo hasta el momento los resultados no han sido concluyentes. En la serie de la Clínica Mayo, las únicas variables que resultaron predictores independientes de los eventos clínicos (muerte, insuficiencia cardíaca, desarrollo de síntomas, ictus o endocarditis) o de la necesidad de cirugía valvular o aórtica en el análisis multivariado, fueron la edad superior a 50 años y la existencia de signos degenerativos a nivel valvular<sup>94</sup>. En la serie canadiense el sexo masculino se asoció a una peor evolución en el análisis univariado (HR 1.82, IC95% 1.27-2.62 y  $p=0.002$ ) pero perdió su significación al ajustar por otras variables. En el análisis multivariado, las únicas variables que mantuvieron la significación estadística fueron la edad mayor a 30 años (HR 3.01, IC95% 2.15 a 4.19) y la existencia de estenosis (HR 5.67, IC95% 4.16 a 7.80) o insuficiencia valvular (HR 2.68, IC95% 1.93 a 3.76) de grado al menos moderado al diagnóstico<sup>95</sup>. Por todo ello, la relación entre el sexo y la VAB continúa siendo una incógnita por aclarar y la respuesta posiblemente no esté disponible hasta que conozcamos en mayor medida las bases genéticas y las vías moleculares que conducen al desarrollo de una VAB durante la embriogénesis.

El hecho de que los pacientes con VAT sean más viejos explica algunos de los hallazgos de nuestra serie como son la mayor prevalencia de los distintos FRCV y la mayor proporción de pacientes con comorbilidades como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia renal. Esta mayor prevalencia de hipertensión arterial (69% vs 52%) en los pacientes con VAT, es posiblemente el motivo por el cual reciben con mayor frecuencia IECAS, ARAII o calcioantagonistas como tratamiento farmacológico, aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas. Sin embargo, el porcentaje de sujetos bajo tratamiento betabloqueante en ambos grupos fue similar (VAT 34% y VAB 32%,  $p=0.746$ ), lo que podría estar en relación con la recomendación existente en las

guías de práctica clínica (a pesar de la escasez de evidencia científica) acerca del uso de betabloqueantes en pacientes con VAB y dilatación aórtica<sup>50</sup>.

En relación al motivo de la intervención, las principales indicaciones en el grupo con VAB fueron la existencia de valvulopatía con criterios quirúrgicos (cerca del 43% de los pacientes), seguida de cerca de la dilatación aórtica (41%). El tipo de lesión valvular más prevalente fue la estenosis aórtica (41% de los pacientes con VAB). Ambos aspectos, son coincidentes con los datos proporcionados por las principales series publicadas en la literatura<sup>94, 95</sup>. En comparación con los estudios señalados, en nuestra serie destaca una elevada proporción de pacientes en los que la indicación quirúrgica se basó en el grado de dilatación aórtica. Dicho hallazgo viene determinado por los criterios de inclusión del presente estudio, ya que se seleccionaron exclusivamente aquellos pacientes con VAB en los que también se llevó a cabo cirugía aórtica (con independencia de que éste fuera el motivo principal de la intervención). Esto excluye a los pacientes que son sometidos a una cirugía valvular aislada, subgrupo muy representado en otras series quirúrgicas publicadas. Por otro lado, la proporción de pacientes con doble lesión valvular significativa fue muy superior entre los portadores de una VAB a pesar de que eran más jóvenes. Este hallazgo posiblemente sea fruto de la degeneración acelerada que sufre una válvula con hemodinámica anormal y también se relacione con el hecho de que se seleccionaron únicamente pacientes que además tenían dilatación aórtica. Trabajos previos han encontrado una relación entre la presencia de insuficiencia valvular y la dilatación aórtica<sup>95, 108, 110, 112</sup>.

Tanto el diámetro máximo como el diámetro máximo indexado, fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con VAT. Nuevamente, este hecho se explica por la existencia en las guías de práctica clínica de recomendaciones distintas relativas al umbral de la cirugía aórtica en ambos grupos de pacientes<sup>50, 153</sup>.

## ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LA PARED AÓRTICA

### GROSOR DE LA CAPA MEDIA

En el presente trabajo no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grosor de la capa media entre los dos grupos de pacientes estudiados.

Además, a diferencia de lo observado en otros estudios<sup>181</sup>, ninguna de las variables antropométricas (peso, talla y superficie corporal) se asoció de forma significativa al grosor de la capa media. La edad tampoco se relacionó con el grosor de la capa media en nuestros pacientes. Existen múltiples trabajos en la literatura acerca del remodelado vascular asociado a la edad<sup>20, 21, 182, 183</sup>. Uno de los principales retos a la hora de interpretar las observaciones es que la frontera entre los cambios inducidos por el envejecimiento fisiológico y los cambios inducidos por los FRCV clásicos (lo que podríamos considerar “patológico”) es difícil de establecer<sup>180, 184</sup>. La edad avanzada se acompaña inevitablemente de un mayor tiempo acumulado de exposición a muchos factores de riesgo clásicos, cuya prevalencia en la población también es edad-dependiente. De forma que los cambios documentados a nivel estructural, se pueden considerar el resultado de la compleja interacción entre el envejecimiento fisiológico, probablemente modulado por factores genéticos que determinan la susceptibilidad individual, y los factores de riesgo clásicos (como la hipertensión, el tabaquismo, la dislipemia o la diabetes)<sup>180, 184</sup>. Por ello, diferencias poblacionales en la prevalencia de los distintos FRCV pueden explicar el hecho de que los resultados de este tipo de estudios no sean siempre concordantes. Otro aspecto importante es que el remodelado vascular asociado a la edad parece afectar de forma distinta a las arterias elásticas y musculares e incluso a distintos segmentos dentro de éstas<sup>21, 185, 186</sup>. En edad pediátrica, tanto las variables antropométricas como la edad se asocian de forma lineal con el grosor de la pared aórtica y de la capa media<sup>181</sup>. Ya hemos visto como este aumento en el grosor de la capa media se produce por mecanismos diferentes en la aorta torácica y en la aorta abdominal<sup>7</sup>. Mientras que en la aorta torácica se produce a expensas de un aumento en el número de unidades lamelares, en la aorta abdominal se observa un aumento en el número de células musculares lisas<sup>7</sup>. En adultos “sanos”,

también se ha descrito un aumento en el grosor de la pared y en el diámetro de las arterias elásticas<sup>184</sup>. Sin embargo, todos los estudios coinciden en que dicho engrosamiento se produce mayoritariamente a expensas de la capa íntima, con cambios menos marcados en el grosor de la capa media<sup>20, 21, 182, 184</sup>. Si bien nosotros no hemos evaluado el grosor de la íntima, nuestros hallazgos son posiblemente coincidentes con los previamente descritos. Por otro lado, también existe evidencia de una disminución en el grosor de la capa media en los pacientes con aneurismas de aorta ascendente cuando se comparan con aortas no aneurismáticas<sup>187</sup>. En este sentido, es importante tener en cuenta que todos los pacientes analizados en nuestro estudio presentaban dilatación aórtica y que el efecto que la edad pudiera tener sobre el grosor de la capa media, podría estar atenuado por el ejercido por la propia dilatación aórtica. De hecho, también en nuestra muestra existe una correlación negativa entre el diámetro aórtico máximo y el grosor de la capa media ( $r = -0.24$ ,  $p = 0.007$ ). Es decir, aquellos pacientes con mayor diámetro aórtico mostraban en general menor grosor de la capa media.

En el análisis univariado, los varones y los pacientes hipertensos presentaron un grosor de la capa media superior, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Esta tendencia a un mayor grosor de la capa media en los pacientes hipertensos podría estar en relación con el remodelado vascular inducido por la propia HTA. Los cambios estructurales y funcionales provocados por la HTA crónica han sido ampliamente estudiados en trabajos previos<sup>20, 186, 188-190</sup>. Sin embargo, la información disponible en relación a la aorta es muy escasa, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en otros lechos vasculares más accesibles como la arterial radial, la arteria femoral o las carótidas<sup>183, 186, 188-190</sup>. Todos los trabajos sugieren que la respuesta vascular a la HTA muestra importantes diferencias regionales<sup>186, 188</sup>. A nivel de las arterias pequeñas y las arteriolas, la elevación crónica de la presión arterial provoca un aumento en el grosor de la pared arterial y en el cociente entre el grosor de la media y el diámetro de la luz<sup>188</sup>. Si bien las consecuencias de dicho patrón de remodelado son aún objeto de debate, parece que podría contribuir al incremento de las resistencias vasculares periféricas, aumentar la respuesta a los estímulos presores y acompañarse de anomalías en la autorregulación del flujo sanguíneo<sup>189</sup>. En las arterias

musculares de mediano y gran calibre también se ha documentado un aumento en el grosor de la pared arterial y, en concreto, de la capa media. Sin embargo, estos cambios a nivel estructural no se acompañan necesariamente de cambios significativos en las propiedades elásticas (distensibilidad) del vaso<sup>188</sup>. En cuanto a la aorta, Virmani et al. llevaron a cabo un estudio morfológico de la pared aórtica a partir de autopsias en el que incluyeron sujetos procedentes de dos poblaciones diferentes (occidentales y chinos) y establecieron varios grupos de edad<sup>20</sup>. De esta manera, pretendían separar los cambios relacionados con el envejecimiento fisiológico de los inducidos por cualquiera de las dos condiciones mencionadas. La HTA se asoció a un aumento en el diámetro aórtico y en el grosor de la íntima independiente del atribuido a la edad. Sin embargo después de ajustar por edad, peso y altura, el grosor de la capa media en la aorta ascendente fue significativamente mayor en los pacientes occidentales (grupo de baja prevalencia de HTA)<sup>20</sup>. De forma que los efectos de la HTA sobre la capa media, al menos en la aorta ascendente, podrían diferir de los observados en otros lechos vasculares y no acompañarse de un aumento de grosor de la capa media.

Un hallazgo curioso es el hecho de que los pacientes que recibían tratamiento con fármacos moduladores del SRAA presentaron un grosor de la capa media significativamente superior a aquellos que no recibían este tratamiento ( $p=0.025$ ). Esta asociación no se observó con otros fármacos antihipertensivos, como los calcioantagonistas o los betabloqueantes.

En el análisis multivariado, solo el sexo y el tratamiento con fármacos moduladores del SRAA, se mantuvieron como predictores independientes del grosor de la capa media. Los fármacos moduladores del SRAA fueron los más utilizados en nuestra serie para el tratamiento de la hipertensión arterial. Un 65% de los pacientes hipertensos recibieron tratamiento con IECAS o ARAII frente a un 35% que recibió antagonistas del calcio o un 39% que recibió betabloqueantes. Aproximadamente, la mitad de los pacientes recibieron estos fármacos como parte de un tratamiento combinado con calcioantagonistas, lo que sugiere que su hipertensión arterial era de difícil control. Una limitación importante a la hora de interpretar este resultado es que no disponemos de información acerca de algunos aspectos clínicos relevantes como el tiempo de evolución de la hipertensión arterial o el grado de control de la misma. De

forma que no podemos descartar que estas variables, no consideradas en el análisis estadístico, puedan influir en los resultados observados.

### **ESTUDIO DEL PATRÓN DE VASCULARIZACIÓN DE LA PARED AÓRTICA**

En relación al estudio histológico uno de los resultados más relevantes de este trabajo es la documentación de diferencias claras en el patrón de vascularización de la pared aórtica entre estos dos grupos de pacientes. Así, los pacientes con VAT y aneurisma de la aorta mostraron una vascularización de la pared aórtica más rica, caracterizada por un mayor nivel de penetración de los *vasa vasorum* en el espesor de la capa media tanto en valores absolutos como relativos al grosor total de la capa media.

En el análisis univariado, se encontró una asociación lineal entre la edad y ambas variables, lo que sugiere que los cambios en el patrón de vascularización de la pared aórtica podrían estar en relación con el proceso de envejecimiento normal de la aorta. Por otro lado, distintos FRCV clásicos como la HTA y la dislipemia se asociaron estadísticamente a un mayor nivel de penetración de los *vasa vasorum* en la pared aórtica. Los pacientes con VAT incluidos en el estudio eran mayores y presentaban una mayor prevalencia de FRCV clásicos que los pacientes con VAB, lo que podría explicar los resultados y, además relacionar los hallazgos histológicos con el proceso aterosclerótico en la pared aórtica. De hecho, la prevalencia de cardiopatía isquémica, una manifestación de la aterosclerosis en el territorio coronario, también fue más frecuente en los pacientes con VAT. Dado que a los aneurismas observados en la población general (pacientes con VAT) se les atribuye una etiología degenerativa o aterosclerótica y su aparición se ha relacionado con los FRCV clásicos, nuestros hallazgos posiblemente están en consonancia con esta teoría. Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de *vasa vasorum* en la pared aórtica está en relación con el grosor de la pared aórtica o, lo que es lo mismo, el número de unidades lamelares. Por encima de determinado grosor, su presencia es imprescindible para nutrir adecuadamente la capa media, ya que se supera la máxima distancia de difusión



efectiva desde la luz vascular. Dado que las lesiones ateroscleróticas se caracterizan por un engrosamiento intimal, podrían representar una barrera adicional a la difusión de los nutrientes y poner en marcha una serie de mecanismos moleculares que, en último término, darían lugar a un proceso de angiogénesis en la pared aórtica.

Diversos estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han relacionado las anomalías en la distribución o el flujo de los *vasa vasorum* con distintas situaciones patológicas, especialmente con el desarrollo y progresión de las lesiones ateroscleróticas<sup>9-11</sup>. Un hallazgo frecuente en las lesiones ateroscleróticas es la presencia de neovasos en la íntima arterial y porciones más internas de la capa media, que en condiciones normales son avasculares<sup>10, 11</sup>. Estos neovasos intimaes están en comunicación con los *vasa vasorum* que discurren por las porciones más externas de la capa media y la adventicia. Se han implicado en la respuesta inflamatoria inicial, en los procesos de reparación del daño vascular y, muy especialmente, en la progresión-rotura de la placa aterosclerótica como consecuencia del desarrollo de hemorragias intraplaca<sup>10, 11</sup>. Por otro lado, los neovasos también se han relacionado con el desarrollo de algunas de las complicaciones que pueden aparecer en el seno de los aneurismas de aorta. La rotura de los *vasa vasorum* en el espesor de la capa media aórtica podría ser el origen del hematoma intramural, una de las lesiones que forman parte del espectro clínico del síndrome aórtico agudo<sup>191</sup>. Estas hemorragias en el espesor de la pared aórtica, pueden evolucionar hacia una disección clásica si llegan a abrirse a la luz arterial, provocando un desgarró intimomedial<sup>192</sup>.

Otro aspecto interesante es la asociación estadística entre la presencia de insuficiencia aórtica y el grado de penetración de los *vasa vasorum*. Los pacientes con insuficiencia valvular significativa presentaban mayor vascularización de la capa media que aquellos que tenían una válvula aórtica estenótica. Otros estudios también han encontrado rasgos histológicos distintivos en función del tipo de lesión valvular. En un trabajo reciente de Girdauskas y cols. en el que se estudió la fragmentación de las fibras elásticas en pacientes con VAB sometidos a cirugía valvular y aórtica, se ha puesto de manifiesto que la proporción de pacientes con degeneración moderada/grave de las fibras elásticas era significativamente superior en aquellos que tenían insuficiencia valvular<sup>193</sup>. Este hallazgo podría explicar por qué este mismo grupo

en un trabajo previo encontró que el riesgo de complicaciones aórticas tras una cirugía valvular aislada era superior en los pacientes que se operaron por insuficiencia valvular<sup>194</sup>. Aunque no sabemos qué implicación puede tener el patrón de vascularización observado en la dilatación aórtica, lo que sí parece claro es que los factores hemodinámicos pueden afectar al remodelado de la pared aórtica.

En el análisis multivariado, tras ajustar por todas estas variables mencionadas, la morfología valvular continuó siendo un predictor independiente tanto del nivel de penetración de los *vasa vasorum* en la capa media aórtica como del cociente de la capa media. No existe información en la literatura acerca de la existencia de anomalías en el patrón de vascularización de la pared aórtica en los pacientes con VAB. Desde el punto de vista teórico, nuestros hallazgos podrían ser consecuencia de tres fenómenos diferentes: 1) un menor desarrollo de la vascularización de la pared aórtica en los pacientes con VAB (posiblemente congénito), 2) un proceso degenerativo/involutivo de los vasos previamente formados en estos pacientes o 3) un aumento en la angiogénesis en los pacientes con VAT. En los dos primeros supuestos, la pobreza de *vasa vasorum* con cierto grado de isquemia relativa podría contribuir al desarrollo de los cambios degenerativos de la capa media y favorecer la dilatación aórtica. Sin embargo, el diseño de este trabajo no permite establecer el motivo por el cual existen estas diferencias entre los dos grupos ni corroborar la hipótesis mencionada. Sí encontramos datos en la literatura que relacionan el patrón de distribución de los *vasa vasorum*, y más concretamente las diferencias regionales en su desarrollo, con algunos procesos patológicos como la aparición de lesiones ateroscleróticas<sup>9</sup>. Se ha sugerido que una red de *vasa vasorum* menos desarrollada, con cierto grado de isquemia acompañante en la capa media, podría actuar como un factor favorecedor del desarrollo de estas lesiones y explicar por qué son más frecuentes en la aorta torácica descendente o la aorta abdominal que en la aorta ascendente<sup>9</sup>.

El tratamiento con fármacos moduladores del SRAA también fue un predictor independiente del nivel de penetración de los *vasa vasorum*, pero no del cociente de la capa media. Si tenemos en cuenta que dicho tratamiento también fue predictor independiente del grosor de la capa media, podemos deducir que los pacientes que recibían estos fármacos, mostraban mayor nivel de penetración de los *vasa vasorum*

en términos absolutos porque también tenían un mayor grosor de la capa media. El aumento de los *vasa vasorum* sería secundario y se produciría en paralelo al aumento del grosor de la capa media. Si como sugeríamos anteriormente, el uso de estos fármacos estuviera asociado a una hipertensión más grave, ambos hallazgos serían reflejo del remodelado asociado a la hipertensión. De esta manera, la proliferación de neovasos garantizaría la integridad de una capa media hipertrofiada.

### **ESTUDIO DE LOS CAMBIOS DEGENERATIVOS DE LA CAPA MEDIA**

Uno de los objetivos del estudio histológico fue analizar los cambios degenerativos en la pared aórtica de estos pacientes, bajo la hipótesis de que si existía una aortopatía bicúspide, estos deberían ser diferentes o al menos más marcados en los pacientes con VAB. Sin embargo, desde el punto de vista histológico los hallazgos fueron muy similares en ambos grupos de pacientes. Además, en el análisis multivariado el ser portador de una VAB no fue predictor independiente de ninguno de los cambios degenerativos estudiados.

Las variables histológicas indicativas de los cambios degenerativos en la capa media se analizaron inicialmente en forma ordinal, encontrándose que los pacientes con VAT presentaban un mayor grado de fibrosis que los pacientes con VAB. Ninguna de las otras variables mostró diferencias significativas entre ambos grupos. La fibrosis, es decir, el aumento del contenido de colágeno en la capa media es uno de los cambios asociados al proceso de envejecimiento normal de las grandes arterias. De manera que este hallazgo podría explicarse por el hecho de que los pacientes con VAT representados en nuestro estudio eran más viejos.

Cuando dichas variables fueron recodificadas en forma binaria, observamos que la ***fibrosis marcada*** de la capa media era más frecuente en los pacientes con VAT y que existía también una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de ***fragmentación de las elásticas*** y la morfología valvular (más frecuente en los pacientes con VAT). Otras variables histológicas, como la presencia de ***calcificación*** en la capa media o el grado de ***necrosis quística*** no diferían significativamente entre los dos

grupos de pacientes. La necrosis quística de la media, más correctamente llamada degeneración mucoide, se considera la lesión histológica que subyace al desarrollo de los aneurismas de la aorta ascendente y, como ya se ha mencionado, fue inicialmente relacionada con patologías como el síndrome de Marfan o la valvulopatía bicúspide. Hoy sabemos que no es una lesión específica de estas entidades y que se observa en el envejecimiento normal de la pared aórtica y en aneurismas de otras etiologías. El hecho de que no hayamos encontrado diferencias significativas en cuanto a la existencia y grado de necrosis quística de la media en estos dos tipos de aneurismas está en consonancia con este concepto más actual.

Para profundizar más en el conocimiento de los cambios degenerativos en los pacientes con aneurisma de la aorta ascendente, quisimos explorar qué variables clínicas, además de la morfología valvular, podían afectar al desarrollo de los mismos.

Ninguna de las variables consideradas se relacionó de forma significativa con el **grado de fibrosis de la capa media**. Especialmente significativa es la ausencia de relación entre la edad y la fibrosis (codificada en forma binaria), ya que es uno de los cambios asociados al envejecimiento más ampliamente reportado en la literatura<sup>41, 43, 45, 46</sup>. La edad tampoco se relacionó con la **presencia de fragmentación de las fibras elásticas**, otro de los cambios típicamente relacionados con la edad<sup>41</sup>. De hecho, se considera que ambos elementos (aumento del contenido de colágeno y disminución y fragmentación de las fibras elásticas) explican el aumento de la rigidez que se observa en la aorta con el envejecimiento fisiológico<sup>41</sup>.

Dado que los aneurismas de los pacientes con VAT parecían diferir en cuanto a la fibrosis y la fragmentación de las elásticas, se llevó a cabo un análisis multivariado para intentar identificar los predictores de estos cambios histológicos. En dicho análisis, además de la morfología valvular se incluyeron otras variables clínicas o estadísticamente relevantes. La morfología valvular no fue un predictor independiente de estos dos cambios degenerativos.

En resumen, nuestros datos sugieren que desde el punto de vista histológico los aneurismas de estos dos grupos de pacientes son muy similares y que la morfología valvular no se asocia a un patrón histológico concreto. Ambos tipos de aneurismas

comparten alteraciones histológicas que son muy parecidas tanto cualitativa como cuantitativamente. Estos hallazgos en cierto modo cuestionan la existencia de una **aortopatía bicúspide**, si entendemos ésta como una lesión histológica específica de esta condición.

Desde el punto de vista práctico, nuestros resultados favorecerían una actitud más conservadora en los pacientes con VAB. Sin embargo, hasta ahora la mayoría de las guías de práctica clínica, aunque con algunas diferencias en cuanto al grado de recomendación, defendían una cirugía precoz en los pacientes con VAB y dilatación de la aorta ascendente<sup>50, 150</sup>. No podemos obviar que estas recomendaciones clásicas a favor de una cirugía más precoz (esto es, cuando el diámetro era  $\geq 50$  mm), representaban en gran medida la generalización de las recomendaciones hechas en los pacientes con síndrome de Marfan y que su nivel de evidencia era débil (opinión de expertos). Esto resulta indicativo de la escasez de datos y, por tanto, de la imposibilidad de establecer recomendaciones más sólidas en esta población de pacientes. Como consecuencia de ello, existe una gran variabilidad en la práctica clínica en cuanto a los diámetros en los que finalmente se lleva a cabo la cirugía aórtica profiláctica y la indicación quirúrgica se basa en gran medida en preferencias individuales o en protocolos locales. Este aspecto queda reflejado en las características de los pacientes incluidos en algunas series quirúrgicas recientes<sup>194, 195</sup>. De forma que podemos encontrar centros en los que hasta un 20% de los pacientes sometidos a cirugía combinada tiene un diámetro inferior a 41 mm y otros en los que, incluso en pacientes sometidos a cirugía valvular, el umbral para la cirugía aórtica se fija en un diámetro superior a 50 mm<sup>194, 195</sup>. En un trabajo recientemente publicado basado en encuestas, se preguntó a 100 cirujanos cardíacos canadienses acerca de sus conocimientos sobre la aortopatía bicúspide y su criterio en relación a la cirugía aórtica profiláctica<sup>196</sup>. Mientras que un 52% de los encuestados consideraba que la aortopatía bicúspide era consecuencia de una debilidad intrínseca de la pared aórtica de origen genético, solo un 55% de los cirujanos recomendarían la sustitución aórtica en ausencia de disfunción valvular, con un diámetro igual o superior a 50 mm (tal y como se recomendaba en la mayoría de las guías). Curiosamente, hasta un tercio de los

encuestados abogaba por un abordaje más agresivo en el momento de la cirugía valvular y reemplazaría la aorta con diámetros superiores a 40 mm.

En el año 2012, con la publicación de la última versión de las guías de valvulopatías de la Sociedad Europea de Cardiología, se produjo un cambio significativo de actitud. En ellas se abogaba por primera vez por un abordaje más conservador, en tanto en cuanto sentaban la indicación para la cirugía aórtica profiláctica en un diámetro máximo aórtico igual o superior a 50 mm, **solo** si además coexistían otros factores de riesgo<sup>151</sup>. En ausencia de dichos factores de riesgo, la cirugía aórtica profiláctica quedaba reservada únicamente para aquellos pacientes con diámetros  $\geq 55$  mm (mismo umbral utilizado para los aneurismas degenerativos). Estas recomendaciones representaban un cambio sustancial respecto a las recogidas en la versión previa de dichas guías que fue publicada en 2007<sup>153</sup>. Desde entonces, varias sociedades científicas han adoptado progresivamente criterios más conservadores<sup>52, 197</sup>. La **tabla 20** recoge la evolución en las recomendaciones de cirugía aórtica profiláctica de las diferentes sociedades científicas y muestra en negrita el año de publicación de las guías en las que se modifican las recomendaciones. No obstante, en dicha tabla se pone de manifiesto cómo todavía existen diferencias en cuanto al grado de recomendación y nivel de evidencia y en algunos casos, incluso en los diámetros recomendados<sup>198</sup>.

Varias publicaciones recientes, especialmente las dos series prospectivas previamente mencionadas, apoyan este cambio de actitud<sup>94, 95, 178, 179, 194</sup>.

Davies et al., seleccionaron retrospectivamente un grupo de 514 pacientes con aneurisma de aorta ascendente no operados y establecieron dos grupos de análisis en función de la morfología valvular<sup>178</sup>. Si bien los pacientes con VAB mostraron una mayor velocidad de progresión de la dilatación aórtica (0.19 frente a 0.13 cm/año,  $p = 0.01$ ), la incidencia de complicaciones vasculares (rotura o disección) en el seguimiento fue similar en ambos grupos de pacientes. Tampoco encontraron diferencias en cuanto al diámetro aórtico en el que tuvieron lugar las complicaciones aórticas. Además, la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes con VAB, en probable relación con su menor edad y la menor prevalencia de comorbilidades<sup>178</sup>.

Otra observación interesante de este grupo fue que los pacientes con estenosis valvular mostraron una mayor velocidad de dilatación aórtica con independencia de la morfología valvular<sup>178</sup>. Además, en el grupo de pacientes con VAB la presencia de estenosis valvular fue el único predictor independiente de las complicaciones aórticas o del fallecimiento antes de la reparación quirúrgica (OR 10.48, respecto a los pacientes con válvula normofuncionante,  $p=0.037$ )<sup>178</sup>. Aunque otros estudios han identificado una mayor propensión a la dilatación aórtica y/o a las complicaciones derivadas de ésta en presencia de insuficiencia valvular<sup>108, 110, 112, 156, 194</sup>, lo que sí parece claro es que la presencia o no de disfunción valvular y el tipo de anomalía valvular pueden afectar a la evolución de la aortopatía de los pacientes con VAB y ser algunos de los factores que subyacen a la gran heterogeneidad observada en la práctica clínica.

Otros autores han estudiado el comportamiento de la dilatación aórtica y la incidencia de complicaciones tras una cirugía valvular aislada<sup>179, 194</sup>. Girdauskas et al., analizaron de forma retrospectiva la evolución de 153 pacientes portadores de una VAB, que habían sido sometidos a una cirugía de reemplazo valvular por presentar estenosis valvular<sup>194</sup>. Todos ellos tenían además dilatación aórtica en el momento de la cirugía inicial, con diámetros comprendidos entre 40 y 50 mm. La mediana de seguimiento fue de 10 años. La incidencia de complicaciones aórticas (disección o rotura, necesidad de cirugía de reparación aórtica o muerte súbita) a lo largo del seguimiento fue muy baja. Únicamente 8 pacientes presentaron alguno de estos eventos: 5 precisaron una reintervención por progresión de la dilatación y 3 murieron súbitamente (aunque en ninguno de ellos se atribuyó a una disección aórtica). Un aspecto importante es que no se documentó ningún caso de disección o rotura aórtica. Los autores estimaron una supervivencia libre de complicaciones aórticas del 95% a los 10 años y del 93% a los 15 años<sup>194</sup>. Este mismo grupo en un trabajo posterior, comparó la evolución de esta serie con la de aquellos pacientes intervenidos en el mismo periodo de tiempo que, presentando características similares en cuanto a la indicación quirúrgica y la presencia de dilatación aórtica, eran portadores de una VAT<sup>179</sup>. La probabilidad de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes con VAB (eran más jóvenes), aunque dichas diferencias desaparecieron al efectuar un análisis

ajustado a la edad. Tampoco encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de las complicaciones aórticas anteriormente mencionadas y todos los casos de disección tuvieron lugar en los pacientes con VAT<sup>179</sup>. En el análisis multivariado el único predictor independiente de las complicaciones aórticas fue la presencia de hipertensión arterial. Es decir, el ser portador de una VAB no afectó de forma significativa a la evolución de los pacientes<sup>179</sup>. Además, este grupo analizó la evolución de aquellos pacientes con VAB que presentaban insuficiencia aórtica y dilatación a nivel de los senos de Valsalva (n = 21). En comparación con los pacientes con estenosis aórtica, la evolución de dicho subgrupo de pacientes fue más desfavorable mostrando una mayor incidencia de complicaciones aórticas (p = 0.009)<sup>194</sup>. Nuevamente parece que el tipo de anomalía valvular y el patrón de dilatación aórtica pueden condicionar la evolución de los pacientes con VAB.

Del mismo modo, el grupo de la Clínica Mayo estudió la evolución de los pacientes portadores de VAB que habían sido sometidos a sustitución valvular aislada en su centro entre 1960 y 1995<sup>156</sup>. De un total de 1286 pacientes intervenidos, 507 (39%) presentaban dilatación aórtica en el momento de la intervención. La mayoría de los pacientes (77%) fueron intervenidos por presentar estenosis valvular. Los autores analizaron la mortalidad global, la mortalidad cardiovascular y las complicaciones aórticas (disección, reparación aórtica o dilatación significativa) en el seguimiento (mediana de 12 años). Se documentaron un total de 160 complicaciones aórticas, la más frecuente la dilatación progresiva, aunque solamente 11 pacientes (0.9%) fueron reintervenidos por este motivo. Lo más importante es que tanto la supervivencia global como la mortalidad cardiovascular ajustadas por edad y sexo fueron similares a las de la población general de Minnesota<sup>156</sup>. En el análisis multivariado resultaron ser predictores independientes del riesgo de complicaciones aórticas: el tiempo desde la intervención inicial, el antecedente de cirugía de revascularización, el hábito tabáquico y la presencia de dilatación aórtica<sup>156</sup>.

En resumen, todas estas publicaciones sugieren que la historia natural de los pacientes con VAB es claramente más benigna que la de los pacientes con Síndrome de Marfan (cuya supervivencia está claramente disminuida) y no muy diferente de la de los pacientes con aneurismas degenerativos o ateroscleróticos portadores, por tanto,



de una VAT. La presencia de cambios degenerativos similares en ambos grupos de pacientes podría explicar estas observaciones clínicas. No obstante, muchos de estos estudios presentan algunas limitaciones comunes derivadas de su carácter retrospectivo, de la inclusión de pacientes seleccionados o de la valoración subjetiva o semicuantitativa de la dilatación aórtica. Incluso las dos series prospectivas previamente mencionadas incluyen una población seleccionada, ya que los pacientes fueron reclutados una vez realizado el ecocardiograma y a muchos de ellos se les realizó por presentar un soplo<sup>94, 95</sup>. Un estudio prospectivo, con seguimiento a largo plazo y que incluyera exclusivamente sujetos diagnosticados al nacimiento como parte de un screening ecocardiográfico poblacional, sería la herramienta ideal para determinar la historia natural de la VAB. Sin embargo, esta estrategia parece poco factible debido a los recursos humanos y materiales que requiere. Aunque estos pacientes con frecuencia desarrollan disfunción valvular e incluso dilatación aórtica, el riesgo de eventos fatales (especialmente de disección, rotura o muerte cardiovascular) parece bajo.

Al igual que en otras patologías, existe una gran heterogeneidad en la población de pacientes portadores de VAB y los factores que determinan la historia natural son en gran medida desconocidos, por lo que la correcta estratificación del riesgo resulta muy difícil. Posiblemente esta heterogeneidad también explique por qué los datos aportados por los estudios a veces son contradictorios<sup>80, 199</sup>. De ahí, la dificultad para determinar el momento óptimo para llevar a cabo una cirugía aórtica profiláctica, especialmente en aquellos pacientes que teniendo dilatación aórtica no presentan disfunción valvular que justifique la intervención. Está claro que la indicación ha de individualizarse y que siempre se debe considerar la mortalidad y morbilidad quirúrgica del centro en que el paciente va a ser intervenido. La laguna de conocimiento es importante y son necesarios nuevos estudios que nos proporcionen evidencias más sólidas sobre las que sustentar las recomendaciones terapéuticas adecuadas. Es posible que distintas alteraciones genéticas estén detrás de los distintos fenotipos valvulares y distintos patrones de dilatación aórtica y, en consecuencia, marquen el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, hasta ahora casi todos los estudios han obviado este carácter heterogéneo y han incluido pacientes muy

diferentes entre sí. Por último, no podemos olvidar que el desarrollo final de la dilatación aórtica y sus complicaciones es probablemente el resultado de la compleja interacción entre los factores genéticos y factores ambientales o adquiridos. Entre los primeros se encontrarían los defectos genéticos causales de una VAB y posiblemente factores predisponentes de una degeneración valvular acelerada. En el otro extremo, estarían representados los factores hemodinámicos e incluso con los FRCV clásicos<sup>80</sup>. Solo a partir del conocimiento profundo de todos estos elementos, podremos desarrollar las herramientas necesarias para la adecuada estratificación del riesgo y superar el concepto actual de la cirugía basada casi exclusivamente en el diámetro aórtico. La VAB es uno de los campos más activos en cuanto a investigación cardiovascular y prueba de ello es la reciente constitución del *International Bicuspid Aortic Valve Consortium*<sup>199</sup>. Fruto de este esfuerzo coordinado, es posible que herramientas como la detección de biomarcadores circulantes del remodelado aórtico, la imagen molecular, el estudio de las propiedades mecánicas de la aorta o de los patrones de flujo a través de la válvula se incorporen a la práctica clínica en un futuro cercano y nos permitan clasificar mejor a los pacientes candidatos a una cirugía precoz<sup>154, 199</sup>.

**Tabla 20. RECOMENDACIONES SOBRE CIRUGÍA AÓRTICA PROFILÁCTICA EN PACIENTES CON VAB. EVOLUCIÓN HISTÓRICA** <sup>50, 52, 150, 151, 153, 197, 198</sup>

SOCIEDAD CIENTÍFICA	AÑO	UMBRAL PARA CIRUGÍA PROFILÁCTICA	RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
ESC/EACTS Valvular Heart Disease	2007	≥ 50 mm	Ila	C
	2012	≥ 55 mm	Ila	C
		≥ 50 mm en presencia de algún FR adicional*	Ila	C
		≥ 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	Ila	C
ESC Aortic Diseases	2014	≥ 55 mm	Ila	C
		≥ 50 mm en presencia de algún FR adicional**	Ila	C
		> 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	Ila	C
ACC/AHA Valvular Heart Disease	2008	> 50 mm	I	C
		> 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	I	C
	2014	> 55 mm	I	B
		> 50 mm en presencia de algún FR adicional*** > 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	Ila Ila	C C
ACC/AHA/AATS/STS Thoracic Aortic Disease	2010	> 40-50 mm	I	C
		> 45 mm en pacientes sometidos a cirugía valvular	I	C
STS Aortic valve/Ascending Aorta	2013	> 50 mm	I	B
		> 45 mm es aceptable si historia familiar de disección	I	B

ESC: European Society of Cardiology; EACTS: European Association of Cardio-Thoracic Surgeons; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; AATS: American Association of Thoracic Surgeons. STS: Society of Thoracic Surgeons. FR: factores de riesgo. \*: Coartación de aorta, hipertensión arterial, historia familiar de disección o progresión rápida (> 2 mm/año en mediciones consecutivas, en el mismo segmento y con la misma técnica). \*\*: los mismos que los recogidos en \*, salvo porque se considera rápida progresión un aumento > 3 mm/año. \*\*\*: historia de disección aórtica o rápida progresión (> 5 mm/año).

## IX. LIMITACIONES

---

Existen diferentes aspectos metodológicos que han podido afectar a nuestros resultados, especialmente a la ausencia de diferencias histológicas entre estos dos grupos de pacientes.

En primer lugar, es posible que los cambios histológicos analizados en el presente trabajo representen la vía final común en la que convergen los distintos mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de los aneurismas aórticos. De esta forma, podríamos encontrar una histología similar a pesar de que los procesos implicados en ambos grupos de pacientes fueran diferentes. Al seleccionar exclusivamente pacientes que ya tenían dilatación aórtica establecida, es posible que hayamos obviado los estadios iniciales de dicho proceso y que se hayan podido pasar por alto diferencias histológicas que podrían ser los rasgos definidores de la aortopatía bicúspide.

La ausencia de un grupo control (aortas sanas), constituye otra limitación importante ya que una gran variedad de factores fisiológicos y patológicos pueden afectar a los hallazgos histológicos y no podemos establecer una relación causal clara. En general, esta limitación relacionada con la población incluida es compartida por la mayor parte de los estudios publicados en la literatura.

Otro dato a tener en cuenta es que diferentes estudios han puesto de manifiesto que el patrón de distribución de los cambios histológicos no es homogéneo, de forma que algunos hallazgos afectan de forma más marcada a la convexidad aórtica<sup>126, 128, 140, 141</sup>. Este carácter espacial de algunas de las anomalías estructurales o funcionales de la pared aórtica en los pacientes con VAB se ha relacionado con factores hemodinámicos. En nuestro trabajo, no se tuvo en cuenta la región de la circunferencia aórtica de la que se obtuvo la muestra.

Uno de los avances más relevantes en el conocimiento de esta entidad, es la constatación de la gran heterogeneidad clínica que muestran los pacientes portadores

de una VAB. Uno de los factores que parece explicar al menos parcialmente estas diferencias es el fenotipo o morfotipo valvular, de forma que distintos patrones morfológicos se han asociado con distintos patrones de dilatación aórtica e incluso distintos perfiles de complicaciones. Por ello, otra de las limitaciones importantes de este trabajo es que no se establecieron subgrupos en función del fenotipo valvular por pertenecer la mayoría de las válvulas a patrón tipo A de la clasificación clásica de Brandenburg (disposición anteroposterior de los velos, por fusión de los velos coronario izquierdo y derecho).

Por último, cabe tener en cuenta que las variables histológicas han sido analizadas de forma semicuantitativa y que necesariamente el sistema de gradación utilizado incorpora aspectos subjetivos en la valoración de la severidad. Podría darse el caso de que las diferencias existentes entre los dos grupos de pacientes tuvieran que ver más con aspectos cuantitativos (formas más severas) más que cualitativos y que el sistema de valoración analizado careciera de la sensibilidad suficiente para detectarlas.

## X. CONCLUSIONES

---

### A LOS OBJETIVOS PRINCIPALES

1. El estudio histológico de los aneurismas de aorta ascendente no documentó diferencias significativas en el grosor de la capa media entre los dos grupos de pacientes estudiados.
2. Los pacientes portadores de una VAT presentaron una vascularización de la pared aórtica más rica, caracterizada por un mayor nivel de penetración de los vasa vasorum en el espesor de la capa media.
3. Los pacientes con VAT, en comparación con los pacientes portadores de una VAB, presentaban mayor grado de fibrosis y mostraban con mayor frecuencia fragmentación de las elásticas, pero no diferían en el grado de necrosis quística o degeneración mucoide ni tampoco en la presencia de calcificación en la capa media.

### A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

4. Los pacientes que recibían tratamiento con fármacos moduladores del SRAA presentaban un grosor de la capa media significativamente superior. En el modelo predictivo, el tratamiento con estos fármacos y el sexo fueron los únicos predictores independientes del grosor de la capa media.
5. La edad, algunos FRCV clásicos como la HTA o la dislipemia, los antecedentes de cardiopatía isquémica o de insuficiencia renal, el tratamiento con fármacos inhibidores del SRAA y la insuficiencia valvular se asociaron a una mayor profundidad de penetración de los *vasa vasorum*. La edad, la función valvular y especialmente la presencia de insuficiencia valvular, la dislipemia, los antecedentes de cardiopatía isquémica o insuficiencia renal y el tratamiento con fármacos inhibidores del SRAA también se asociaron a un mayor cociente de la capa media. En los modelos predictivos ajustados, la morfología valvular fue un predictor independiente de ambas

variables, de tal forma que los pacientes con VAT presentaron mayor nivel de penetración de los vasa vasorum tanto en términos absolutos como relativos.

6. Las únicas variables clínicas que presentaron asociación estadísticamente significativa con los cambios degenerativos fueron la talla y la dislipemia en el caso de la fragmentación de las elásticas y la estenosis valvular en el caso de la calcificación de la capa media. En los modelos predictivos ajustados la morfología valvular no fue predictor independiente de ninguno de los cambios degenerativos estudiados.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Braverman AC, Thompson RW, Sánchez LA. Diseases of the Aorta. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:1309-37.
2. Fawcett DW. Sistemas vasculares sanguíneo y linfático. In: Bloom, Fawcett DW, eds. Tratado de Histología. Madrid: Interamericana Mc Graw-Hill; 1995:411-4.
3. Elefteriades JA, Olin JW, Halperin JL. Diseases of the Aorta. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P, eds. Hurst's the heart. 12th ed. New York-London: McGraw-Hill Medical; 2008:2477.
4. Vilacosta I, Aragoncillo P, San Román JA. Patogenia y Aspectos Morfológicos de la Disección Aórtica. In: Vilacosta I, San Román JA, eds. Síndrome Aórtico Agudo. Barcelona: Prous Science; 2002.
5. Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res* 1967;20(1):99-111.
6. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circ Res* 1969;25(6):677-86.
7. Wolinsky H. Comparison of medial growth of human thoracic and abdominal aortas. *Circ Res* 1970;27(4):531-8.
8. Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* 1985;5(1):19-34.
9. Baikoussis NG, Apostolakis EE, Papakonstantinou NA, et al. The implication of vasa vasorum in surgical diseases of the aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(2):412-7.
10. Mulligan-Kehoe MJ. The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298(2):H295-305.
11. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110(14):2032-8.
12. Wolinsky H, Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circ Res* 1967;20(4):409-21.
13. Bergel DH. The dynamic elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1961;156(3):458-69.



14. Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1961;156(3):445-57.
15. Bramwell JC, Hill AV, McSwiney BA. Effect of blood pressure on distensibility of the human arteries. *Heart* 1923(10):289.
16. Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev* 1954;34(4):619-42.
17. Peterson LH, Hensen RE, Parnell J. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960(8):622.
18. Wolinsky H, Glagov S. Structural Basis for the Static Mechanical Properties of the Aortic Media. *Circ Res* 1964;14:400-13.
19. Torrance HB, Shwatz S. The elastic behaviour of the arterial wall. *J R Coll Surg Edinb* 1961;7:55-60.
20. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991;139(5):1119-29.
21. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens* 2012;30 Suppl:S3-8.
22. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006;114(1):63-75.
23. Tunick PA, Kronzon I. Atheromas of the thoracic aorta: clinical and therapeutic update. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):545-54.
24. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012:897-913.
25. Tunick PA, Kronzon I. Protruding atherosclerotic plaque in the aortic arch of patients with systemic embolization: a new finding seen by transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1990;120(3):658-60.
26. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331(22):1474-9.
27. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma. An independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26(2):218-24.
28. Tunick PA, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991;115(6):423-7.

29. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;334(19):1216-21.
30. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997;28(1):36-9.
31. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(5):1085-90.
32. Meissner I, Khandheria BK, Sheps SG, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, risk marker, or innocent bystander? A prospective population-based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):1018-24.
33. Sharma U, Tak T. Aortic atheromas: current knowledge and controversies: a brief review of the literature. *Echocardiography* 2011;28(10):1157-63.
34. Tenenbaum A, Garniek A, Shemesh J, et al. Dual-helical CT for detecting aortic atheromas as a source of stroke: comparison with transesophageal echocardiography. *Radiology* 1998;208(1):153-8.
35. Small GR, Ruddy TD. PET imaging of aortic atherosclerosis: Is combined imaging of plaque anatomy and function an amaranthine quest or conceivable reality? *J Nucl Cardiol* 2011;18(4):717-28.
36. Zhang Z, Machac J, Helft G, et al. Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med* 2006;6:3.
37. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106(23):2884-7.
38. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):134-8.
39. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1317-22.
40. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90(12):1320-5.
41. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface* 2013;10(83):20121004.

42. Erdheim J. Medionecrosis aortae idiopathica. *Virchow Arch Path Anat* 1929;273:189-228.
43. Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977;39(1):13-20.
44. Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE. Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol* 1970;25(4):411-5.
45. Sans M, Moragas A. Mathematical morphologic analysis of the aortic medial structure. Biomechanical implications. *Anal Quant Cytol Histol* 1993;15(2):93-100.
46. Greenberg SR. The association of medial collagenous tissue with atheroma formation in the aging human aorta as revealed by a special technique. *Histol Histopathol* 1986;1(4):323-6.
47. Gsell O. Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. *Virchows Arch Pathol Anat* 1928(270):1-36.
48. Hirst AE, Gore I. Editorial: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? *Circulation* 1976;53(6):915-6.
49. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13(3):452-8.
50. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121(13):e266-369.
51. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5):S1877-80; discussion S92-8.
52. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014.

53. Isselbacher EM. Chapter 56: Diseases of the Aorta. In: Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. ed. Philadelphia, Pa. ; Edinburgh: Elsevier Saunders; 2008.
54. Patel HJ, Deeb GM. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation* 2008;118(2):188-95.
55. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982;92(6):1103-8.
56. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(12):771-86.
57. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Is aortic dilatation an atherosclerosis-related process? Clinical, laboratory, and transesophageal echocardiographic correlates of thoracic aortic dimensions in the population with implications for thoracic aortic aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(6):1076-83.
58. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2008;118(7):785-91.
59. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2005;111(6):816-28.
60. Braverman AC, Guven H, Beardslee MA, Makan M, Kates AM, Moon MR. The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 2005;30(9):470-522.
61. Braverman AC. Aortic involvement in patients with a bicuspid aortic valve. *Heart* 2011;97(6):506-13.
62. Fedak PW, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106(8):900-4.
63. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2789-800.
64. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, et al. The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98(3):362-7.
65. Brandenburg RO, Jr., Tajik AJ, Edwards WD, Reeder GS, Shub C, Seward JB. Accuracy of 2-dimensional echocardiographic diagnosis of congenitally bicuspid aortic valve: echocardiographic-anatomic correlation in 115 patients. *Am J Cardiol* 1983;51(9):1469-73.
66. Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(5):1226-33.

67. de la Pompa JL. Notch signaling in cardiac development and disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30(5):643-50.
68. Laforest B, Nemer M. GATA5 interacts with GATA4 and GATA6 in outflow tract development. *Dev Biol* 2011;358(2):368-78.
69. Lee TC, Zhao YD, Courtman DW, Stewart DJ. Abnormal aortic valve development in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2000;101(20):2345-8.
70. MacGrogan D, Luna-Zurita L, de la Pompa JL. Notch signaling in cardiac valve development and disease. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(6):449-59.
71. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA. The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102(6):830-6.
72. Fernandez B, Duran AC, Fernandez-Gallego T, et al. Bicuspid aortic valves with different spatial orientations of the leaflets are distinct etiological entities. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2312-8.
73. Brown C, Sane DC, Kitzman DW. Bicuspid aortic valves in monozygotic twins. *Echocardiography* 2003;20(2):183-4.
74. Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet* 1996;62(4):336-8.
75. Cripe L, Andelfinger G, Martin LJ, Shooner K, Benson DW. Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):138-43.
76. Glick BN, Roberts WC. Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members. *Am J Cardiol* 1994;73(5):400-4.
77. Huntington K, Hunter AG, Chan KL. A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(7):1809-12.
78. Loscalzo ML, Goh DL, Loeys B, Kent KC, Spevak PJ, Dietz HC. Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance. *Am J Med Genet A* 2007;143A(17):1960-7.
79. McDonald K, Maurer BJ. Familial aortic valve disease: evidence for a genetic influence? *Eur Heart J* 1989;10(7):676-7.
80. Prakash SK, Bosse Y, Muehlschlegel JD, et al. A Roadmap to Investigate the Genetic Basis of Bicuspid Aortic Valve and its Complications: Insights From the International BAVCon (Bicuspid Aortic Valve Consortium). *J Am Coll Cardiol* 2014;64(8):832-9.

81. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(24):2288-95.
82. Goh DL, Han L, Judge DP, et al. Linkage of Familial Bicuspid Aortic Valve With Aortic Aneurysm to Chromosome 15q [Abstract 239]. . Presented at the Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2002.
83. Martin LJ, Ramachandran V, Cripe LH, et al. Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations. *Hum Genet* 2007;121(2):275-84.
84. Laforest B, Andelfinger G, Nemer M. Loss of Gata5 in mice leads to bicuspid aortic valve. *J Clin Invest* 2011;121(7):2876-87.
85. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation* 2009;119(6):880-90.
86. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437(7056):270-4.
87. Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in NOTCH1 in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345(4):1460-5.
88. McKellar SH, Tester DJ, Yagubyan M, Majumdar R, Ackerman MJ, Sundt TM, 3rd. Novel NOTCH1 mutations in patients with bicuspid aortic valve disease and thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(2):290-6.
89. McBride KL, Riley MF, Zender GA, et al. NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet* 2008;17(18):2886-93.
90. Kent KC, Crenshaw ML, Goh DL, Dietz HC. Genotype-phenotype correlation in patients with bicuspid aortic valve and aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;146(1):158-65 e1.
91. Padang R, Bagnall RD, Richmond DR, Bannon PG, Semsarian C. Rare non-synonymous variations in the transcriptional activation domains of GATA5 in bicuspid aortic valve disease. *J Mol Cell Cardiol* 2012;53(2):277-81.
92. Pepe G, Nistri S, Giusti B, et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome. *BMC Med Genet* 2014;15:23.
93. Foffa I, Ait Ali L, Panesi P, et al. Sequencing of NOTCH1, GATA5, TGFBR1 and TGFBR2 genes in familial cases of bicuspid aortic valve. *BMC Med Genet* 2013;14:44.

94. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008;117(21):2776-84.
95. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008;300(11):1317-25.
96. Clair M, Fernandes SM, Khairy P, et al. Aortic Valve Dysfunction and Aortic Dilation in Adults with Coarctation of the Aorta. *Congenit Heart Dis* 2013;[Epub ahead of print].
97. Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, et al. Risk of aortic root or ascending aorta complications in patients with bicuspid aortic valve with and without coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2009;104(7):1001-6.
98. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Aroca A, Bret M, Mesa JM. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(8):1641-7.
99. Robicsek F, Thubrikar MJ, Cook JW, Fowler B. The congenitally bicuspid aortic valve: how does it function? Why does it fail? *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):177-85.
100. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111(7):920-5.
101. Pomerance A. Pathogenesis of aortic stenosis and its relation to age. *Br Heart J* 1972;34(6):569-74.
102. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 1993;71(4):322-7.
103. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993;69(3):237-40.
104. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000;83(1):81-5.
105. Lamas CC, Eykyn SJ. Bicuspid aortic valve--A silent danger: analysis of 50 cases of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):336-41.
106. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *N Engl J Med* 2014;370(20):1920-9.
107. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL. Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 1991;67(8):781-2.

108. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB. Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):283-8.
109. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *Am J Cardiol* 2005;95(2):292-4.
110. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III35-9.
111. Beroukhi RS, Roosevelt G, Yetman AT. Comparison of the pattern of aortic dilation in children with the Marfan's syndrome versus children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2006;98(8):1094-5.
112. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(3):397-404; discussion -5.
113. Gurvitz M, Chang RK, Drant S, Allada V. Frequency of aortic root dilation in children with a bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2004;94(10):1337-40.
114. Beroukhi RS, Kruzick TL, Taylor AL, Gao D, Yetman AT. Progression of aortic dilation in children with a functionally normal bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2006;98(6):828-30.
115. Ferencik M, Pape LA. Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients with congenitally bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2003;92(1):43-6.
116. Buchner S, Hulsmann M, Poschenrieder F, et al. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2010;96(15):1233-40.
117. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart* 2008;94(12):1634-8.
118. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol* 1984;53(6):849-55.
119. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, et al. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 2004;43(4):665-9.
120. Wang Y, Wu B, Dong L, Wang C, Shu X. Type A aortic dissection in patients with bicuspid or tricuspid aortic valves: a retrospective comparative study in 288 Chinese patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;44(1):172-7.



121. Etz CD, von Aspern K, Hoyer A, et al. Acute type A aortic dissection: characteristics and outcomes comparing patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014.
122. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *Jama* 2011;306(10):1104-12.
123. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5):S1773-6; discussion S92-9.
124. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(4):588-94.
125. Pasta S, Rinaudo A, Luca A, et al. Difference in hemodynamic and wall stress of ascending thoracic aortic aneurysms with bicuspid and tricuspid aortic valve. *J Biomech* 2013;46(10):1729-38.
126. Agozzino L, Sante P, Ferraraccio F, et al. Ascending aorta dilatation in aortic valve disease: morphological analysis of medial changes. *Heart Vessels* 2006;21(4):213-20.
127. Schmid FX, Bielenberg K, Schneider A, Haussler A, Keyser A, Birnbaum D. Ascending aortic aneurysm associated with bicuspid and tricuspid aortic valve: involvement and clinical relevance of smooth muscle cell apoptosis and expression of cell death-initiating proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(4):537-43.
128. Agozzino L, Ferraraccio F, Esposito S, et al. Medial degeneration does not involve uniformly the whole ascending aorta: morphological, biochemical and clinical correlations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(4):675-82.
129. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H, Lang IM. Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation. *Circulation* 1999;99(16):2138-43.
130. Nataatmadja M, West M, West J, et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003;108 Suppl 1:II329-34.
131. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59(4):812-23.
132. Boyum J, Fellingner EK, Schmoker JD, et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(3):686-91.

133. LeMaire SA, Wang X, Wilks JA, et al. Matrix metalloproteinases in ascending aortic aneurysms: bicuspid versus trileaflet aortic valves. *J Surg Res* 2005;123(1):40-8.
134. McMillan WD, Tamarina NA, Cipollone M, Johnson DA, Parker MA, Pearce WH. Size matters: the relationship between MMP-9 expression and aortic diameter. *Circulation* 1997;96(7):2228-32.
135. Rabkin SW. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP proteins in thoracic aortic aneurysm - comparison with and without bicuspid aortic valve: a meta-analysis. *Vasa* 2014;43(6):433-42.
136. Ikonomidis JS, Ivey CR, Wheeler JB, et al. Plasma biomarkers for distinguishing etiologic subtypes of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(5):1326-33.
137. Hellenthal FA, Ten Bosch JA, Pulinx B, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9: a possible diagnostic marker of successful endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43(2):171-2.
138. Karakaya O, Barutcu I, Esen AM, et al. Relationship between circulating plasma matrix metalloproteinase-9 (gelatinase-B) concentration and aortic root dilatation. *Am J Hypertens* 2006;19(4):361-5.
139. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(3):797-806.
140. Cotrufo M, Della Corte A, De Santo LS, et al. Different patterns of extracellular matrix protein expression in the convexity and the concavity of the dilated aorta with bicuspid aortic valve: preliminary results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(2):504-11.
141. Della Corte A, Quarto C, Bancone C, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(1):8-18, e1-2.
142. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):e1-148.
143. Nanda NC, Gramiak R, Manning J, Mahoney EB, Lipchik EO, DeWeese JA. Echocardiographic recognition of the congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1974;49(5):870-5.

144. Fowles RE, Martin RP, Abrams JM, Schapira JN, French JW, Popp RL. Two-dimensional echocardiographic features of bicuspid aortic valve. *Chest* 1979;75(4):434-40.
145. Cai Q, Ahmad M. Three-dimensional echocardiography in valvular heart disease. *Echocardiography* 2012;29(1):88-97.
146. Hung J, Lang R, Flachskampf F, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(3):213-33.
147. Lang RM, Mor-Avi V, Sugeng L, Nieman PS, Sahn DJ. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(10):2053-69.
148. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118(23):e714-833.
149. Carro A, Teixido-Tura G, Evangelista A. Aortic Dilatation in Bicuspid Aortic Valve Disease. *Rev Esp Cardiol* 2012;65(11):977-81.
150. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(13):e1-142.
151. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-96.
152. Borger MA, Preston M, Ivanov J, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(5):677-83.
153. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230-68.
154. Della Corte A, Body SC, Boohar AM, et al. Surgical treatment of bicuspid aortic valve disease: knowledge gaps and research perspectives. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(6):1749-57, 57 e1.

155. Borger MA, David TE. Management of the valve and ascending aorta in adults with bicuspid aortic valve disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005;17(2):143-7.
156. McKellar SH, Michelena HI, Li Z, Schaff HV, Sundt TM, 3rd. Long-term risk of aortic events following aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol* 2010;106(11):1626-33.
157. Opatowsky AR, Perlstein T, Landzberg MJ, et al. A shifting approach to management of the thoracic aorta in bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;146(2):339-46.
158. Kiefer TL, Wang A, Hughes GC, Bashore TM. Management of patients with bicuspid aortic valve disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2011;13(6):489-505.
159. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, Schmidt K, Langer F, Schafers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(1):127-32.
160. Ashikhmina E, Sundt TM, 3rd, Dearani JA, Connolly HM, Li Z, Schaff HV. Repair of the bicuspid aortic valve: a viable alternative to replacement with a bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(6):1395-401.
161. Davierwala PM, David TE, Armstrong S, Ivanov J. Aortic valve repair versus replacement in bicuspid aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 2003;12(6):679-86; discussion 86.
162. El Khoury G, Vanoverschelde JL, Glineur D, et al. Repair of bicuspid aortic valves in patients with aortic regurgitation. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I610-6.
163. Schafers HJ, Aicher D, Langer F, Lausberg HF. Preservation of the bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83(2):S740-5; discussion S85-90.
164. Forteza A, Vera F, Centeno J, et al. Preservation of the bicuspid aortic valve associated with aneurysms of the aortic root and ascending aorta. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(8):644-8.
165. Hayashida K, Bouvier E, Lefevre T, et al. Transcatheter aortic valve implantation for patients with severe bicuspid aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(3):284-91.
166. Ortiz JT, Shin DD, Rajamannan NM. Approach to the patient with bicuspid aortic valve and ascending aorta aneurysm. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8(6):461-7.
167. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23(4):338-9.
168. Bonow RO, Cheitlin MD, Crawford MH, Douglas PS. Task Force 3: valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(8):1334-40.

169. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009;30(19):2369-413.
170. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*;32(24):3147-97.
171. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.
172. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989;64(8):507-12.
173. Wolak A, Gransar H, Thomson LE, et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(2):200-9.
174. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10(1):1-25.
175. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(3):223-44.
176. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
177. Bauer M, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R. Differences in clinical manifestations in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves undergoing surgery of the aortic valve and/or ascending aorta. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(8):485-90.
178. Davies RR, Kaple RK, Mandapati D, et al. Natural history of ascending aortic aneurysms in the setting of an unreplaced bicuspid aortic valve. *Ann Thorac Surg* 2007;83(4):1338-44.
179. Girdauskas E, Disha K, Borger MA, Kuntze T. Long-term prognosis of ascending aortic aneurysm after aortic valve replacement for bicuspid versus tricuspid aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012.

180. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107(3):490-7.
181. Sarkola T, Manhiot C, Slorach C, et al. Evolution of the arterial structure and function from infancy to adolescence is related to anthropometric and blood pressure changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(10):2516-24.
182. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(1):1-13.
183. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98(15):1504-9.
184. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107(1):139-46.
185. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens* 2011;29(10):1847-53.
186. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993;13(1):90-7.
187. Tang PC, Coady MA, Lovoulos C, et al. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 2005;112(8):1098-105.
188. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26(2):355-62.
189. Mulvany MJ. The fourth Sir George Pickering memorial lecture. The structure of the resistance vasculature in essential hypertension. *J Hypertens* 1987;5(2):129-36.
190. Safar ME, Girerd X, Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens* 1996;14(5):545-55.
191. Vilacosta I, San Roman JA, Ferreiros J, et al. Natural history and serial morphology of aortic intramural hematoma: a novel variant of aortic dissection. *Am Heart J* 1997;134(3):495-507.
192. Vilacosta I, Aragoncillo P, Canadas V, San Roman JA, Ferreiros J, Rodriguez E. Acute aortic syndrome: a new look at an old conundrum. *Heart* 2009;95(14):1130-9.
193. Girdauskas E, Rouman M, Borger MA, Kuntze T. Comparison of aortic media changes in patients with bicuspid aortic valve stenosis versus bicuspid valve insufficiency and proximal aortic aneurysm. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(6):931-6.

194. Girdauskas E, Disha K, Raisin HH, Secknus MA, Borger MA, Kuntze T. Risk of late aortic events after an isolated aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with concomitant ascending aortic dilation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(5):832-8.
195. Svensson LG, Kim KH, Blackstone EH, et al. Bicuspid aortic valve surgery with proactive ascending aorta repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142(3):622-9, 9 e1-3.
196. Verma S, Yanagawa B, Kalra S, et al. Knowledge, attitudes, and practice patterns in surgical management of bicuspid aortopathy: a survey of 100 cardiac surgeons. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(5):1033-40 e4.
197. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):e57-185.
198. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. *Ann Thorac Surg* 2013;95(6 Suppl):S1-66.
199. Michelena HI, Prakash SK, Della Corte A, et al. Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon). *Circulation* 2014;129(25):2691-704.

---

## RELACIÓN DE TABLAS

**Tabla 1.** Clasificación etiológica de los aneurismas de aorta ascendente.

**Tabla 2.** Válvula aórtica bicúspide y otras anomalías asociadas.

**Tabla 3.** Indicación de cirugía en pacientes con válvula aórtica bicúspide.

**Tabla 4.** Válvula aórtica bicúspide y práctica deportiva.

**Tabla 5.** Diámetros aórticos normales por TAC en población adulta.

**Tabla 6.** Valoración ecocardiográfica de la función valvular.

**Tabla 7.** Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 8.** Variables histológicas.

**Tabla 9.** Determinantes del grosor de la capa media: análisis univariado.

**Tabla 10.** Determinantes del grosor de la capa media: análisis multivariado.

**Tabla 11.** Determinantes del nivel de penetración de los vasa vasorum: análisis univariado.

**Tabla 12.** Determinantes del cociente de la capa media: análisis univariado.

**Tabla 13.** Determinantes del nivel de penetración de los vasa vasorum y del cociente de la capa media: análisis multivariado.

**Tabla 14.** Variables histológicas recodificadas.

**Tabla 15.** Determinantes de la fibrosis de la capa media: análisis univariado.

**Tabla 16.** Determinantes de la fragmentación de las fibras elásticas: análisis univariado.

**Tabla 17.** Determinantes de la fibrosis de la capa media y de la fragmentación de las fibras elásticas: análisis multivariado

**Tabla 18.** Determinantes de la necrosis quística de la capa media: análisis univariado.

**Tabla 19.** Determinantes de la calcificación de la capa media: análisis univariado.

**Tabla 20.** Recomendaciones sobre cirugía aórtica profiláctica en pacientes con VAB. Evolución histórica.



---

### RELACIÓN DE FIGURAS

**Figura 1.** Representación esquemática de la estructura normal de la pared aórtica.

**Figura 2.** Foto histológica de la pared aórtica normal. Tinción de orceína.

**Figura 3.** Imagen de ecocardiografía transesofágica a nivel de la aorta torácica descendente.

**Figura 4.** Clasificación morfológica de los aneurismas de aorta.

**Figura 5.** Riesgo de complicaciones aórticas y diámetro aórtico.

**Figura 6.** Patrones morfológicos en aneurismas de aorta ascendente.

**Figura 7.** Aneurismas saculares múltiples en el cayado de origen inflamatorio (vasculitis autoinmune).

**Figura 8.** Dibujo que muestra el aspecto macroscópico de una válvula aórtica bicúspide.

**Figura 9.** Vista macroscópica de la válvula aórtica desde la aorta ascendente.

**Figura 10.** Clasificación morfológica clásica de la VAB.

**Figura 11.** Clasificación morfológica de la VAB propuesta por Sievers et al.

**Figura 12.** Supervivencia global tras el diagnóstico en pacientes con VAB sin disfunción significativa.

**Figura 13.** Plano ecocardiográfico paraesternal eje largo.

**Figura 14.** Representación esquemática del aspecto de la válvula aórtica en el plano ecocardiográfico paraesternal eje corto.

**Figura 15.** Aspecto ecocardiográfico de la válvula aórtica bicúspide desde el plano paraesternal eje corto.

**Figura 16.** Aspecto de la válvula aórtica bicúspide tipo B en ecocardiografía transesofágica. Plano medioesofágico a 45°.

**Figura 17.** TC con contraste.

**Figura 18.** Reconstrucciones de la aorta ascendente, cayado y aorta torácica descendente realizadas con TC (A) y con RM (B).

**Figura 19.** Algoritmo de seguimiento y tratamiento del paciente con VAB de acuerdo a las principales guías de práctica clínica.

**Figura 20.** Supervivencia libre de complicaciones aórticas (incluye aneurisma, disección o muerte).

**Figura 21.** Imágenes obtenidas en quirófano durante la reparación quirúrgica de un aneurisma de aorta ascendente.

**Figura 22.** Determinación de los diámetros de la raíz aórtica mediante ecocardiografía.

**Figura 23.** Diámetro aórtico normal en la raíz aórtica en función de la edad y superficie corporal.

**Figura 24A y 24B.** Valores de referencia normales para el diámetro de la aorta ascendente (medido a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar mediante TC) en función del sexo, edad y superficie corporal.

**Figura 25.** Preparación histológica de pared aórtica. Tinción de hematoxilina-eosina.

**Figura 26.** Preparación histológica de pared aórtica. Tinción de orceína.

**Figura 27.** Preparación histológica de pared aórtica. Tricrómico de Masson.

**Figura 28.** Diagramas de caja para las variables penetración de los *vasa vasorum* y cociente de la capa media.

**Figura 29.** Muestra de pared aórtica (aneurisma) de un paciente portador de VAB. Tinción de hematoxilina-eosina.

**Figura 30.** Muestra de pared aórtica (aneurisma) de un paciente portador de VAT. Tricrómico de Masson.

